

審議結果報告書

令和 8 年 4 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エムネクスパイク筋注シリンジ12歳以上用
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン
[申 請 者 名] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 20 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] エムネクスパイク筋注シリンジ 12 歳以上用
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 20 日

令和 8 年 4 月 13 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
45	17~18	治験薬接種後 7 日目までの <u>全身性</u> 特定有害事象	治験薬接種後 7 日目までの <u>局所性</u> 特定有害事象
別記 i	-	Albumin/globul <u>in</u>	Albumin/globu <u>rl</u> n

(下線部変更)

以上

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エムネクスパイク筋注シリンジ 12 歳以上用
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 20 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の N-末端部位及び受容体結合部位をコードする mRNA 0.010 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
SARS-CoV-2 による感染症の予防
[申請時の用法・用量]
1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	53
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

審査報告書

令和8年4月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] エムネクスパイク筋注シリンジ 12歳以上用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和7年6月20日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の N-末端部位及び受容体結合部位をコードする mRNA 0.010 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

1回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年1月から世界的に流行したCOVID-19について、2023年5月5日にWHOにより、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(Public Health Emergency of International Concern)の終結が宣言された¹⁾。本邦では、2023年5月8日付けでCOVID-19の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」(2類相当)から「5類感染症」に変更され²⁾、2024年3月31日にSARS-CoV-2ワクチンの特例臨時接種が終了された。しかしながら、現在も感染性や伝播性等が変化したSARS-CoV-2変異株が出現し、断続的に流行を繰り返している。

本邦において、本申請の申請者であるモデルナ・ジャパン株式会社により、SARS-CoV-2のSタンパク質全長をコードするmRNAをLNPに封入したワクチンであるスパイクボックスが、「SARS-CoV-2による感染症の予防」の効能・効果で製造販売されている。本剤は、スパイクボックスと構成脂質が同一かつ各脂質の比率が同等のLNPにmRNAを封入したSARS-CoV-2ワクチンであり、封入されたmRNAは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のS1ドメインのうちSARS-CoV-2に対する免疫応答に関与することが報告(Cell 2020; 183: 1024-42, Cell Host Microbe. 2021; 29: 819-33.e7等)されているRBD及びNTDをコードしており、心筋炎・心膜炎の発現³⁾リスクの低減等を期待して開発された。

今般、SARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の健康人を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験(P301試験(海外コホート))及び国内第Ⅲ相試験(P301試験(日本コホート))が実施され、本剤の製造販売承認申請が行われた。なお、2026年2月時点で、本剤は米国及びEUを含む4つの国・地域において承認されており、米国では65歳以上又はCOVID-19の重症化リスク因子を一つ以上有する12~64歳の者、EUでは12歳以上の者を対象として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の原薬は、SARS-CoV-2のSタンパク質のS1ドメインのうちRBD及びNTD、並びにリンカー及びHATM⁴⁾をコードするmRNAであり、当該mRNAの配列には5'-Cap1構造及び非翻訳領域並びに3'末端の非翻訳領域及びポリA鎖が含まれる。また、Toll様受容体の活性化を回避し自然免疫応答を減少させることを目的として、UTPの代わりにN1-Me-ΨTPが使用されている。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本剤の原材料の1つである直鎖プラスミドDNAの作製には、大腸菌セルバンクが用いられる。大腸菌セルバンクのMCBは、XXXXXXXXXX、5'非翻訳領域(XXXXXXXXXX配列を含む)、オープンリーディングフレーム(NTD、RBD、HATM及びリンカー配列)、3'非翻訳領域並びにポリA鎖をコードする遺伝子を含むプラスミドDNAを導入した大腸菌(XXXXXXXXXX株)から調製された。なお、需要量に応じて、WCBがMCBからXXXXXX代継代して調製される。

¹⁾ Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic ([https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)) (最終確認日: 2026年1月31日)

²⁾ 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令」(令和5年4月28日付け厚生労働省令第74号)

³⁾ Sタンパク質から切断されたS1タンパク質により発現する可能性が報告(Circulation 2023; 147: 867-76、Elife 2021; 10: e68563等)されている。

⁴⁾ リンカーで連結されたRBD及びNTDを抗原発現細胞の細胞膜に固定する役割を有する。

理し、LC-MSにより確認されたアミノ酸配列とアミノ配列のカバー率から、目的タンパク質が翻訳されていることを確認した。

2.1.4.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

低分子量 RNA、キャップ分解物、二本鎖 RNA、並びに点突然変異体及び挿入/欠失変異体が目的物質由来不純物とされた。低分子量 RNA 及びキャップ分解物は原薬の規格及び試験方法により管理されている。二本鎖 RNA は in vitro 転写工程で形成される可能性があるものの、当該工程のパラメータの最適化により、臨床試験において安全性が確認されたロットと同程度になるよう管理されている。点突然変異体及び挿入/欠失変異体は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.4.3 製造工程由来不純物

残留 DNA、残留タンパク質 (C, D, 及び E)、低分子量不純物 (F, G, H, I, J, K, L)、並びに残留 ■ が製造工程由来不純物とされた。低分子量不純物及び残留 ■ は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、残留 DNA 及び残留タンパク質は原薬の工程内管理において管理されている。

2.1.5 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩基配列）、pH、純度試験（mRNA 純度・目的物質由来不純物(RP-IP-HPLC)、5'-Cap1 付加体率(RP-IP-HPLC)及びポリ A 鎖付加体率(RP-HPLC))、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（UV）が設定されている。

2.1.6 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	温度	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-80~-60℃	12 カ月 ^{a)}	■製バッグ
加速試験	申請製法	3	2~8℃	3 カ月	

a) 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、mRNA 純度の低下及び目的物質由来不純物の増加傾向、並びにポリ A 鎖付加体率の低下傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■製バッグを用いて、-90~-60℃で保存するとき、12 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬が 4 種類の脂質成分（SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG）で構成される脂質ナノ粒子に封入された、1 シリンジ（0.2 mL）あたり原薬 0.010 mg を含有する懸濁性注射剤である。製剤には、SM-102、コレステロール、DSPC、PEG2000-DMG、トロメタモール、トロメタモール

塩酸塩、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。また、製剤は、プレフィル用シリンジの先端キャップ付きシリンジに薬液が充填されている医薬品たるコンビネーション製品であり、プレフィル用シリンジは本邦で届出済みである（医療機器製造販売届出番号：13B2X10352000002）。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、脂質ナノ粒子を製造する工程、原薬を脂質ナノ粒子に封入して製剤中間体（LNP）を製造する工程に続き、製剤中間体の解凍・貯留、希釈、清澄化・バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、充填・施栓、検査、ラベル未貼付中間製剤（UDP）の凍結・保管、UDPの解凍、組立て、表示・包装、試験、包装製剤の凍結・保管、凍結包装製剤の試験及び保管の工程からなる。製剤の製造工程中の重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は表4のとおりである。非臨床試験では製法A、臨床試験では製法A又はBにより製造された製剤が使用され、市販用製剤は申請製法により製造される。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

表4 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法Aから製法B	<ul style="list-style-type: none"> • スケールアップ • 混合工程の混合装置及び操作条件の変更 • 中和緩衝液の組成変更 • 製剤中間体（LNP）バルクの凍結工程の導入
製法Bから申請製法	<ul style="list-style-type: none"> • スケールアップ • 混合工程の混合装置及び操作条件の変更 • 清澄化工程の操作条件の最適化 • 充填容器をバイアルからシリンジに変更

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（mRNA（塩基配列）、脂質（SM-102、コレステロール、DSPC、及びPEG2000-DMG（RP-HPLC））、純度試験（mRNA純度・目的物質由来不純物（RP-IP-HPLC）、及び脂質不純物（RP-HPLC））、RNA封入率（UV）、in vitro翻訳（SDS-PAGE）、pH、浸透圧、平均粒子径・多分散指数（動的光散乱法）、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌、摺動降伏応力・摺動平衡応力、脂質含量（SM-102、コレステロール、DSPC及びPEG2000-DMG（RP-HPLC））及び定量法（AEX-HPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表5のとおりである。

表5 製剤の主な安定性試験の概略

試験名	製法 ^{a)}	ロット数	温度	実施期間 ^{b)}	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-25~-15℃	9カ月 ^{c)}	プロモブチルゴム製の先端キャップ及びプランジヤーストッパー付き環状オレフィンコポリマー製シリンジ
加速試験	申請製法	3	2~8℃	3カ月 ^{d)}	
	申請製法	3	23~27℃	1カ月	
光安定性	申請製法	1 ^{e)}	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25℃		

a) 原薬の製法は申請製法である。

b) ラベル未貼付中間製剤 (UDP) の保管期間を 3 カ月以上として製造された凍結包装製剤の保存期間

c) ■ カ月まで継続予定

d) ■ カ月まで継続予定

e) パイロットスケールで製造

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験 (2~8℃及び 23~27℃) では、mRNA 純度の低下傾向、並びに目的物質由来不純物、平均粒子径、多分散指数及び脂質不純物の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、プロモブチルゴム製の先端キャップ及びプランジヤーストッパー付き環状オレフィンコポリマー製シリンジを用い、紙箱で遮光下、-40~-15℃で保存するとき、9 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす品質特性として、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : 性状、確認試験 (塩基配列)、RNA 含量、mRNA 純度・目的物質由来不純物、5'-Cap1 付加体率、ポリ A 鎖付加体率、pH、鋳型 DNA、残留タンパク質、エンドトキシン、微生物限度

製剤の CQA : 性状及び不溶性異物、確認試験 (塩基配列、脂質)、RNA 含量、mRNA 純度・目的物質由来不純物、RNA 封入率、平均粒子径・多分散指数、in vitro 翻訳、脂質含量、脂質不純物、不溶性微粒子、採取容量、摺動降伏応力・摺動平衡応力、pH、浸透圧、エンドトキシン、無菌

- 製造工程の特性解析

スケールダウンモデル及び欠陥モード影響解析を用いた各工程の特性解析に基づき、工程パラメータのうち、CQA に影響を及ぼす CPP を特定し、各製造工程パラメータの許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析、本剤と同様の製造方法で製造されるスパイクボックス及びエムレスピアでの製造実績を含む工程知識、品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、製造工程パラメータの管理、製造工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された (原薬の目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については 2.1.4.2 項及び 2.1.4.3 項参照)。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 力価の管理について

申請者は、本剤の力価の管理について、以下のように説明している。

申請者が有しているこれまでの mRNA ワクチン（スパイクバックス、エムレスビア等）の製造実績等において、製剤の物理的・化学的特性（mRNA 純度、平均粒子径及び RNA 封入率）と、細胞を用いた IVRPE 試験における抗原タンパク質の発現量との間に相関が認められている。したがって、製剤の物理的・化学的特性（mRNA 純度、平均粒子径及び RNA 封入率）に関する規格試験に加え、当該品質特性に影響を及ぼす可能性のある製造工程パラメータを一定の範囲内に設定する総合的な管理戦略により本剤の力価は管理可能と考えることから、細胞を用いた IVRPE 試験を力価試験として製剤の規格及び試験方法に設定する必要はないと考える。

機構は、本剤の作用機序を踏まえると、製剤が細胞内に取り込まれることによる抗原タンパク質の一定レベルでの発現の確認は、本剤の有効性を担保する上で重要であることから、製剤の物理的・化学的特性に関する規格試験に加え、定量的試験を力価の管理戦略に組み入れるよう申請者に求めた。

申請者は、IVRPE 試験を工程内管理試験として設定する旨を回答し、機構は、申請者の回答を受入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、添加剤として、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡）において、特定の製剤でのみ使用が認められている SM-102、PEG2000-DMG 及び DSPC が使用されている。

機構は、提出された資料等から、これらの添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、また、本申請における用法・用量でのこれらの添加剤の安全性について、特段の問題はないと判断した。なお、これらの添加剤は、感染症予防ワクチンにおいて使用されることは許容できるものの、長期投与時の安全性に関する情報は得られていないことから、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

2.R.3 抗原株の変更が本剤の品質に及ぼす影響について

機構は、本剤の市販用製剤（オミクロン株 XBB.1.5 ワクチン）、並びに原薬及び製剤が市販用製剤と同一の製法で製造された製剤（オミクロン株 JN.1 ワクチン、オミクロン株 LP.8.1 ワクチン等）の品質試験成績に基づき、抗原株の変更が本剤の品質に及ぼす影響を確認した。その結果、上記の製剤間で、抗原タンパク質をコードする領域の RNA 配列は異なるものの、原薬及び製剤の製造工程並びに品質管理戦略は同一であり、原薬及び製剤の品質特性は同等／同質であることを確認した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験として、本剤の市販用製剤と同様に SARS-CoV-2 の S タンパク質の S1 ドメインのうち RBD 及び NTD、並びにリンカー及び HATM をコードする mRNA を含有し、品質特性の観点から本剤の市販用製剤との同等性／同質性が示された本剤（起源株）⁵⁾、本剤（オミクロン株 B.1.351）⁶⁾、本剤（オミクロン株 XBB.1.5）⁷⁾、本剤（オミクロン株 XBB.1.16）⁸⁾、本剤（起源株+オミクロン株 BA.1）⁹⁾ 及び本剤（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）¹⁰⁾ を用いた試験が提出された。

本項では、市販用製剤であり国内第Ⅲ相試験（P301 試験（日本コホート））で使用された本剤（オミクロン株 XBB.1.5）、海外第Ⅲ相試験（P301 試験（海外コホート））で使用された本剤（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）及び T 細胞応答を検討した本剤（起源株）が用いられた試験について、当該製剤に関する内容を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験

免疫原性試験としてマウスを用いた試験が提出され、各試験の概略は表 6 のとおりである。

表 6 免疫原性試験の概略

動物種	例数	用法・用量 ^{a)}	採血時点	添付資料 CTD
BALB/c マウス (雌)	8 例/群	本剤（起源株）を以下の用量で試験 1 及び 22 日目に筋肉内投与 ^{c)} • 0.000305、0.000611、0.001221、0.002441、0.004883、0.009766、0.019531、0.039063、0.078125、0.15625、0.3125、0.625、1.25、2.5、5、10 又は 20 μ g	試験 21 及び 36 日目	4.2.1.1.2
BALB/c マウス (雌)	8 例/群 ^{b)}	本剤（起源株）0.1 若しくは 1 μ g 又はスパイクボックス（起源株） ^{d)} 0.1 若しくは 1 μ g を試験 1 及び 22 日目に筋肉内投与 ^{c)}	試験 21 及び 36 日目	4.2.1.1.1
BALB/c マウス (雌)	8 例/群	本剤（オミクロン株 XBB.1.5）1 μ g、本剤（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）1 μ g 又はスパイクボックス（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5） ^{e)} 1 μ g を試験 1 及び 22 日目に筋肉内投与 ^{c)}	試験 21 及び 36 日目	4.2.1.1.7
BALB/c マウス (雌)	8 例/群	スパイクボックス（起源株）0.5 μ g を試験 1 及び 22 日目に筋肉内投与後、本剤（オミクロン株 XBB.1.5）1 μ g 又は本剤（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）1 μ g を試験 106 日目に筋肉内投与 ^{c)}	試験 21、36、49 及び 120 日目	4.2.1.1.6

a) 用量は RNA 量

b) CTD 4.2.1.1.1 は、測定対象とする中和抗体が異なる 3 つの試験から構成され、試験ごとに、各用量及び陰性対照群の例数が 8 例とされた。

c) 陰性対照としてリン酸緩衝生理食塩水群が設定された。

d) 1 価（起源株）ワクチン製剤。LNP 構成脂質は本剤の市販用製剤と同一であり、含有する mRNA は SARS-CoV-2 の S タンパク質全長（S-2P）をコードする。

e) 2 価（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）ワクチン製剤。LNP 構成脂質は本剤の市販用製剤と同一であり、含有する mRNA は SARS-CoV-2 の S タンパク質全長（S-2P）をコードする。

各試験において、各抗原特異的抗体価（酵素結合免疫吸着測定法（ELISA））及び中和抗体価（シュードウイルス¹¹⁾を用いた中和試験）が測定された。

本剤（起源株）を用いた試験（CTD 4.2.1.1.2）において、いずれの測定時点でも S-2P 特異的抗体、RBD 特異的抗体及び NTD 特異的抗体の用量依存的な誘導が確認された。

本剤（起源株）を用いた試験（CTD 4.2.1.1.1）において、いずれの測定時点でも SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体、S-2P 特異的抗体、RBD 特異的抗体、NTD 特異的抗体及び中和抗体の用量依存的な誘

⁵⁾ 1 価（起源株）のワクチン製剤。

⁶⁾ 1 価（オミクロン株 B.1.351）のワクチン製剤。

⁷⁾ 1 価（オミクロン株 XBB.1.5）のワクチン製剤。

⁸⁾ 1 価（オミクロン株 XBB.1.16）のワクチン製剤。

⁹⁾ 2 価（起源株+オミクロン株 BA.1）のワクチン製剤。

¹⁰⁾ 2 価（起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5）のワクチン製剤。

¹¹⁾ 各抗原株ウイルス由来 S タンパク遺伝子及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を挿入した水疱性口内炎ウイルス。

導が確認された。また、いずれの用量でも抗体価は、1回目投与後と比較して2回目投与後で高値であり、スパイクバックス（起源株）群と比較して本剤（起源株）群で同程度又は高値であった。

スパイクバックス（起源株）を2回投与した後に、本剤（オミクロン株 XBB.1.5）又は本剤（起源株＋オミクロン株 BA.4/BA.5）を投与した試験（CTD 4.2.1.1.6）において、本剤（オミクロン株 XBB.1.5）群及び本剤（起源株＋オミクロン株 BA.4/BA.5）群のいずれの群でも投与後に S-2P 特異的抗体及び中和抗体価の誘導が確認された。

本剤（オミクロン株 XBB.1.5）及び本剤（起源株＋オミクロン株 BA.4/BA.5）を用いた試験（CTD 4.2.1.1.7）において、いずれの群でも2回目投与後に S-2P 特異的抗体の誘導が確認された。

3.1.2 T細胞応答（CTD 4.2.1.1.1）

本剤（起源株）を用いた試験（CTD 4.2.1.1.1、表 6 参照）において、試験 36 日目に採取したマウスの脾臓から分離した脾臓細胞を用いて、S1 ペプチドプール、S2 ペプチドプール、RBD ペプチドプール又は NTD ペプチドプールにより刺激した後の T 細胞応答が細胞内サイトカイン染色により検討された。結果は以下のとおりであった。

- S1 ペプチドプール、RBD ペプチドプール又は NTD ペプチドプールによる刺激後において、①CD4 陽性 T 細胞全体に占める Th1 関連サイトカイン（IFN- γ 、IL-2 又は TNF- α ）を産生する CD4 陽性 T 細胞の割合は、スパイクバックス（起源株）群と比較して本剤（起源株）群で高値であり、②本剤（起源株）群において、CD4 陽性 T 細胞全体に占める Th2 関連サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 又は IL-13）を産生する CD4 陽性 T 細胞の割合は、Th1 関連サイトカインを産生する CD4 陽性 T 細胞の割合と比較して低値であった。また、S2 ペプチドプールによる刺激後において、スパイクバックス（起源株）群と比較して本剤（起源株）群で、CD4 陽性 T 細胞全体に占める Th1 関連サイトカインを産生する CD4 陽性 T 細胞の割合は同程度又は低値であった。
- S1 ペプチドプール及び RBD ペプチドプールによる刺激後において、CD8 陽性 T 細胞全体に占める IFN- γ を産生する CD8 陽性 T 細胞の割合は、スパイクバックス（起源株）群と比較して本剤（起源株）群で高値であった。また、S2 ペプチドプール又は NTD ペプチドプールによる刺激後において、スパイクバックス（起源株）群と比較して本剤（起源株）群で、CD8 陽性 T 細胞全体に占める IFN- γ を産生する CD8 陽性 T 細胞の割合は低値であった。

3.1.3 感染防御試験（CTD 4.3.12）

ヒト化 ACE2 トランスジェニック C57BL/6J マウス（雌 8～12 例/群）に対し、本剤（起源株）0.1 若しくは 5 μ g 又はスパイクバックス（起源株）0.1 若しくは 5 μ g を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与した 5 週間後に、SARS-CoV-2 の起源株ウイルス 1×10^4 PFU/body 又はオミクロン株 BA.1 ウイルス 1×10^4 PFU/body を鼻腔内投与した。当該鼻腔内投与の 1 週間後における肺及び鼻甲介並びに鼻腔洗浄液を用いて、ウイルス遺伝子の RNA 量が RT-PCR 法により測定された。その結果、ウイルス遺伝子の RNA 量は、いずれの用量でも対照（ランダムヌクレオチド mRNA）群と比較して本剤（起源株）及びスパイクバックス（起源株）群で低値であった。なお、本剤（起源株）群とスパイクバックス（起源株）群で明確な差異は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されず、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.1)における一般状態観察及び病理組織学的所見に基づき、本剤の安全性薬理が評価された。申請者は、当該試験において、本剤投与による、中枢神経系、心血管系及び呼吸系の生理機能への影響が懸念される所見も認められなかったと説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の非臨床薬理試験に特段の問題はないと判断した。

3.R.1 疾患増強リスクについて

申請者は、本剤の疾患増強リスクについて、以下のように説明している。

ERDは、ワクチンの接種後に中和活性の低い抗体が誘導されること又はTh2優勢の細胞性免疫応答により発現する可能性が報告されている(Front Immunol 2022; 13: 882972、J Virol 2011; 85: 12201-15、J Vet Méd Sci. 2008; 70: 1315等)。本剤(起源株)を用いた試験(CTD 4.2.1.1.1)の2回目投与後(試験36日目)時点において、S-2P及びRBD特異的抗体価と中和抗体価に相関が認められたこと並びにTh1優勢の細胞性免疫の誘導が認められたことを踏まえると、非臨床薬理の観点からは、本剤の臨床使用時にERDが発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤に関する非臨床薬物動態試験として、本剤とLNPの組成等の特性が同等/同質¹²⁾である3製剤(①スパイクボックス(起源株)、②NPI-Lucタンパク質をコードするmRNAを用いたNPI-Luc mRNA及び③サイトメガロウイルスの6種の糖タンパク質をそれぞれコードするmRNAを用いたmRNA-1647)の生体内分布に関する試験成績(それぞれ①CTD 4.2.2.3.1、②CTD 4.2.2.3.2及び③CTD 4.2.2.3.1¹³⁾)が提出された。

また、本剤に用いられるLNPの構成脂質のうちSM-102及びPEG2000-DMGについて、①SM-102を含有するLNPのin vitro代謝試験、②PEG2000-DMGのin vitro代謝試験及び③SM-102を含有するLNPをラットに単回静脈内投与した際の代謝及び排泄に関する試験の成績(それぞれ①CTD 4.2.2.4.1、②CTD 4.2.2.4.2及び③CTD 4.2.2.4.3)が提出された。

提出された試験成績のうちCTD 4.2.2.3.3、4.2.2.4.1及び4.2.2.4.3は、スパイクボックスの製造販売承認若しくは製造販売承認事項一部変更承認時、又はエムレスビアの製造販売承認時に評価済み(COVID-19ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書(令和3年5月17日付け)、スパイクボックス筋注 特例承認に係る報告書(令和4年9月7日付け)及びエムレスビア筋注シリンジ 審査報告書(令和7年4月8日付け))であることから、本項ではCTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2及び4.2.2.4.2の試験成績について記載する。

なお、本項では、特に記載のない限り、PKパラメータは平均値で記載する。

¹²⁾ LNPの構成脂質は同一で、各構成脂質の比率(mol%)は、SM-102、コレステロール、DSPC及びPEG2000-DMGの順に、本剤とNPI-Luc mRNAは48.0、38.5、11.0及び2.5、スパイクボックスは48.5、38.9、11.1及び1.5、mRNA-1647は■、■、■及び■。脂質:mRNA比は、本剤及びNPI-Luc mRNAは20.2:1、スパイクボックスは19.4:1、mRNA-1647は■:1。

¹³⁾ 血漿及び組織におけるmRNA濃度が測定された。

4.1 分布

4.1.1 スパイクバックスの生体内分布試験 (CTD 4.2.2.3.1)

ラット (雌雄各 4 例/時点¹⁴⁾) にスパイクバックス (起源株) 78 μg を①1 回又は②4 週間隔で 2 回筋肉内投与し、それぞれ①投与前から投与後 336 時間まで及び②2 回目投与前から投与後 336 時間までの血清又は血漿、及び各組織 (肝臓、脳、心臓、肺、リンパ節 (鼠径部及び膝窩)、リンパ節 (腋窩)、投与部位及び脾臓) について、mRNA、SM-102 及び SARS-CoV-2 S タンパク質の濃度が、それぞれ RT-qPCR 法 (検出限界値: 0.850 pg/mL (血清中)、0.850 pg/g (組織中))、LC-MS/MS (検出限界値: 0.500 ng/mL) 及びリガンド結合法 (検出限界値: 4.57 ng/mL (血清中)、91.4 ng/g (組織中)) により測定された。

結果は以下のとおりであった。mRNA 及び SM-102 について、雄と比較して雌で曝露量が高い傾向が認められたものの、雄と比較して雌で体重が軽かった¹⁵⁾ ことに起因するものと考えられる。

<mRNA>

血清中の濃度について、雌では、1 回投与後の T_{max} は 4 時間、 $T_{1/2}$ は 2.90 時間、2 回投与後の T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 3.89 時間、雄では、1 回投与後の T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 1.88 時間、2 回投与後の T_{max} は 0.133 時間、 $T_{1/2}$ は 1.77 時間であり、性別及び投与回数によらず 72 時間時点で検出限界未満となった。1 回投与後に対する 2 回投与後の曝露量比について、 C_{max} は雌で 0.880 及び雄で 0.767、 AUC_{last} は雌で 0.659 及び雄で 0.468 であった。

各組織中の濃度について、性別及び投与回数によらず①投与部位、②リンパ節 (鼠径部及び膝窩)、③リンパ節 (腋窩) 並びに④脾臓では血清中と比較して曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last}) が高値であった。上記①～④において、性別及び投与回数によらず T_{max} は投与後 24 時間以内であり、 $T_{1/2}$ は雌の 1 回投与後では①14.8、②62.3、③45.5 及び④37.7 時間、2 回投与後では①9.36、②52.2、③41.5 及び④51.4 時間、雄の 1 回投与後では①15.5、②23.3、③50.4 及び④62.1 時間、2 回投与後では①10.8、②40.6、③33.4 及び④64.4 時間であった。雌雄の 1 回投与後及び雌の 2 回投与後の投与部位以外では、投与後 336 時間時点でも検出された。1 回投与に対する 2 回投与後の曝露量比は、①は C_{max} が 0.880 (雌)、5.40 (雄)¹⁶⁾、 AUC_{last} が 0.153 (雌)、1.87 (雄)¹⁶⁾、②は C_{max} が 0.794 (雌)、0.187 (雄)、 AUC_{last} が 0.656 (雌)、0.722 (雄)、③は C_{max} が 1.47 (雌)、2.94 (雄)¹⁶⁾、 AUC_{last} が 1.12 (雌)、1.17 (雄)、④は C_{max} が 1.36 (雌)、1.03 (雄)、 AUC_{last} が 0.876 (雌)、1.21 (雄) であった。

上記①～④以外の測定組織においても検出されたものの、いずれも曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last}) は血清中と比較して低値であり、雄の 2 回投与後の肺以外では、投与後 336 時間までに検出限界未満となった。

<SM-102>

血漿中の濃度について、雌では、1 回投与後の T_{max} は 4 時間、 $T_{1/2}$ は 4.83 時間、2 回投与後の T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 4.88 時間であり、雄では、1 回投与後の T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 7.02 時間、2 回投与後の

¹⁴⁾ 投与後 0.16、1、4、10、24、72、120、168 及び 336 時間時点

¹⁵⁾ 雌は 182～286 g、雄は 305～551 g であった。

¹⁶⁾ 雄の投与部位及びリンパ節 (腋窩) では、1 回投与後に対する 2 回投与後の C_{max} や AUC_{last} 比が高かったものの、各測定時点における mRNA 濃度の個体差の大きさ (投与部位; 1 回投与後の CV: 101～200%、2 回投与後の CV: 115～200%、リンパ節 (腋窩); 1 回投与後の CV: 47.5～198%、2 回投与後の CV: 62.0～178%) や、 $t_{1/2}$ は 1 回投与後と比較して 2 回投与後で短かったことを踏まえると、反復投与による蓄積性を示唆する結果ではないと考える旨を、申請者は説明している。

T_{max} は 0.133 時間、 $T_{1/2}$ は 6.34 時間であった。性別及び投与回数によらず 120 時間時点で検出限界未満となった。1 回投与後に対する 2 回投与後の比について、 C_{max} は雌で 1.39 及び雄で 1.24、 AUC_{last} は雌で 0.892 及び雄で 0.961 であった。

各組織中の濃度について、性別及び投与回数によらず①投与部位、②リンパ節（鼠径部及び膝窩）、③リンパ節（腋窩）並びに④脾臓では血漿中と比較して曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）が高値であった。上記①～④において、性別及び投与回数によらず T_{max} は投与後 24 時間以内であり、 $T_{1/2}$ は雌の 1 回投与後では①16.2、②43.7、③34.2 及び④24.4 時間、2 回投与後では①15、②32.2、③23.4 及び④15.6 時間、雄の 1 回投与後では①15.5、②27.1、③11.7 及び④30.0 時間、2 回投与後では①16.2、②14.6、③31.0 及び④39.5 時間であった。雌の 1 回及び 2 回投与後の投与部位、雄の 2 回投与後のリンパ節（鼠径部及び膝窩）、並びに雌の 1 回投与後のリンパ節（腋窩）以外では、投与後 336 時間時点でも検出された。1 回投与後に対する 2 回投与後の曝露量比は、①は C_{max} が 1.11（雌）、3.03（雄）¹⁷⁾、 AUC_{last} が 0.705（雌）、10.0（雄）¹⁷⁾、②は C_{max} が 0.957（雌）、0.665（雄）、 AUC_{last} が 1.22（雌）、0.264（雄）、③は C_{max} が 2.99（雌）¹⁷⁾、0.304（雄）、 AUC_{last} が 3.11（雌）¹⁷⁾、1.03（雄）、④は C_{max} が 1.57（雌）、1.22（雄）、 AUC_{last} が 0.509（雌）、0.791（雄）であった。

上記①～④以外の測定組織においても検出されたものの、いずれも曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）は血漿中と比較して低値であり、投与後 336 時間までに検出限界未満となった。

<SARS-CoV-2 S タンパク質>

発現した SARS-CoV-2 S タンパク質濃度に基づき、薬力学的評価を行った。

血清中の濃度について、雌では、1 回投与後の T_{Emax} は 24 時間、 $T_{1/2}$ は 18.1 時間、2 回投与後の T_{Emax} は 168 時間、 $T_{1/2}$ は算出不能、雄では、1 回投与後の T_{Emax} は 24 時間、 $T_{1/2}$ は算出不能であり、2 回投与後ではいずれの時点でも検出限界未満であった。雌では、1 回投与後は 120 時間時点で検出限界未満となり、2 回投与後は 168 時間時点でも検出され、雄では、1 回投与後は 72 時間時点で検出限界未満となった。雌の 1 回投与後に対する 2 回投与後の E_{max} の比は 0.375 であった。雄の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ 、並びに雌の $AUEC_{last}$ の比は算出できなかった。

各組織について、検出限界未満が多かったものの、①投与部位、②リンパ節（鼠径部及び膝窩）、③リンパ節（腋窩）、④脾臓並びに⑤肝臓では、雌雄又は投与回数別のいずれかで検出可能であり、検出可能だった場合は血清中と比較して曝露量（ E_{max} 及び/又は $AUEC_{last}$ ）が高値であった。上記①～⑤において、 T_{Emax} は①雌雄の 1 回投与後、雌の 2 回投与後、②雌雄の 1 回投与後、③雌雄の 1 回投与後、④雌の 1 回及び 2 回投与後、及び⑤雌の 1 回及び 2 回投与後で投与後 72 時間以内であり、その他では算出できなかった。 $T_{1/2}$ は雌の 1 回投与後の投与部位、脾臓及び肝臓のみで算出可能であり、それぞれ 15.2、10.3 及び 8.79 時間であった。いずれも投与後 120 時間時点までに検出限界未満となった。

1 回投与後に対する 2 回投与後の比について、 $AUEC_{last}$ は雌雄ともに算出できず、 E_{max} は雌の一部で算出可能であり投与部位 0.111、脾臓 1.065 及び肝臓 0.278 であった。

上記①～⑤以外の測定組織では、脳及び心臓では性別及び投与回数によらずいずれの時点でも検出限界未満であり、肺では雄の 2 回投与後の 10 時間時点のみで検出可能であり、血清に比べ低値であった。

¹⁷⁾ 雄の投与部位、及び雄と比較して雌のリンパ節（腋窩）では、1 回投与後に対する 2 回投与後の C_{max} 及び AUC_{last} 比が高かったものの、各測定時点における mRNA 濃度の個体差の大きさ（雄の投与部位；1 回投与後の CV：111～200%、2 回投与後の CV：99.6～200%、雌のリンパ節（腋窩）；1 回投与後の CV：85.6～200%、2 回投与後の CV：114～191%）や、 $t_{1/2}$ は 1 回投与後と 2 回投与後で同程度であったことを踏まえると、反復投与による蓄積性を示唆する結果ではないと考える旨を申請者は説明している。

4.1.2 NPI-Luc mRNA の生体内分布試験 (CTD 4.2.2.3.2)

ラット (雌雄各 3 例/時点¹⁸⁾) に NPI-Luc mRNA 100 μg を 1 回筋肉内投与し、投与前から投与後 168 時間までの血清又は血漿、及び各組織 (肝臓、脳、心臓、肺、鼠径部リンパ節、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、投与部位、脾臓、骨髄、左腎臓、眼、空腸、膵臓、胃、精巣、胸腺及び子宮) について、mRNA、及び SM-102 が、それぞれ分岐 DNA 増幅法 (検出限界値: 0.125 ng/mL) 及び LC-MS/MS (検出限界値: 0.500 ng/mL) により測定された。

結果は以下のとおりであった。なお、性差は認められなかった。

<mRNA>

血清中の濃度について、 T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 2.95 時間であり、投与後 72 時間時点で検出限界未満となった。

各組織中の濃度について、脳、眼、空腸、膵臓、胃、精巣、胸腺及び子宮ではいずれの時点でも検出限界未満であり、①投与部位、②腋窩リンパ節及び③脾臓では血清中と比較して曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tlast}) が高値であった。上記①～③において、 T_{max} は投与後 24 時間時点以内であり、 $T_{1/2}$ は①4.88、②24.1 及び③45.8 時間であった。投与部位では投与後 72 時間時点で検出限界未満となり、腋窩リンパ節及び脾臓では投与後 168 時間時点でも検出された。

上記①～③以外の組織における曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tlast}) は血清中と比較して低値であり、鼠径部リンパ節以外では、投与後 72 時間時点までに検出限界未満となった。

<SM-102>

血漿中の濃度について、 T_{max} は 0.167 時間、 $T_{1/2}$ は 8.44 時間であり、投与後 120 時間時点で検出限界未満となった。

各組織について、眼及び精巣ではいずれの時点でも検出限界未満であり、①投与部位、②鼠径部リンパ節、③膝窩リンパ節及び④腋窩リンパ節では血漿中と比較して曝露量 (C_{max} 及び/又は AUC_{tlast}) が高値、⑤脾臓では血漿中と同程度であった。上記①～⑤において、 T_{max} は投与後 24 時間以内であり、 $T_{1/2}$ は①14.4、②37.5、③18.9、④60.5 及び⑤22.8 時間であった。投与部位、鼠径部リンパ節及び膝窩リンパ節では投与後 168 時点でも検出された。

上記①～⑤以外の組織における曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tlast}) は血漿中と比較して低値であり、投与後 168 時間時点までに検出限界未満となった。

4.2 代謝

4.2.1 PEG2000-DMG の in vitro の代謝試験 (CTD 4.2.2.4.2)

ラット、カニタイザル及びヒトの血清に PEG2000-DMG を添加した際の代謝を検討した結果、いずれの血清においても、PEG の代謝に関する報告 (Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16) と同様に、エステル加水分解により PEG-グリセロール代謝物及び PEG-MMG 異性体が生成された。ヒトに特異的な代謝物は検出されなかった。

¹⁸⁾ 投与後は、0.167、1、4、10、24、72、120 及び 168 時間時点で測定することとされた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の生体内分布について、以下のように説明している。

LNP に封入されていない mRNA は、生体内に投与されると核酸と同様に速やかに分解されることから、mRNA を LNP に封入した製剤の生体内分布は封入された mRNA による影響を受けず、LNP の特性に依存すると考えられる (Mol Ther Nucleic Acids 2019; 15: 1-11、Nanomedicine (Lond) 2016; 11: 673-92)。本剤と LNP の組成等が同等/同質である 3 製剤 (スパイクバックス (起源株)、NPI-Luc mRNA 及び mRNA-1647) の生体内分布試験において、当該 3 製剤はいずれも投与部位、リンパ節及び脾臓で mRNA の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last}) が高く、血清又は血漿及び各組織中の薬物動態は 3 製剤間で類似していた (4.1.1 項及び 4.1.2 項並びに CTD 4.2.2.3.3¹⁹⁾) ことを踏まえると、当該 3 製剤を用いた生体内分布試験の結果は本剤にも外挿可能と考える。

また、スパイクバックス (起源株) の生体内分布試験 (CTD 4.2.2.3.1) において、血清又は組織中の mRNA、SM-102 及び SARS-Cov2 タンパク質の曝露量が高い組織は、1 回投与後と 2 回投与後で同一であり、その曝露量に一貫した蓄積性の傾向は認められなかった (4.1.1 項参照)。

また、申請者は、本剤の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

mRNA が生体内に投与されると、生体内の核酸と同様に速やかに分解されることから、mRNA の代謝を検討する試験は実施しなかった。本剤に用いられる LNP の構成脂質である SM-102 及び PEG2000-DMG の代謝を検討した結果、いずれの脂質も、エステル加水分解及び酸化経路を介して代謝され、ヒトに特異的な代謝物は産生されなかった (4.3.1 項並びに CTD 4.2.2.4.1 及び 4.2.2.4.3)。また、in vivo 試験において、SM-102 及びその代謝物は尿及び胆汁中に排泄されることが示された (CTD 4.2.2.4.3)。

機構は、提出された資料より、本剤の非臨床薬物動態に特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤に関する毒性試験として、①本剤の市販用製剤の LNP の構成脂質が同一かつ各脂質の比率が同等の本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)²⁰⁾ 及び本剤 (起源株)²¹⁾ を用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.8) 並びに本剤 (起源株) を用いた生殖発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.3.1)、②本剤以外の LNP 封入 mRNA 製剤²²⁾ を用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2~4.2.3.2.7) 又は③本剤の LNP 構成脂質に関する遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.2.1~4.2.3.3.2.2) が提出された。

提出された評価資料のうち、②本剤以外の LNP 封入 mRNA 製剤を用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2~4.2.3.2.7) 及び③本剤の LNP 構成脂質に関する遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1) は、スパイクバックス (起源株) の本邦における製造販売承認時に評価済みである (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 5 月 17 日付け))。したがって、本項では主

¹⁹⁾ 投与部位：14.9 時間、膝窩リンパ節：34.8 時間、腋窩リンパ節：31.1 時間、脾臓：63.0 時間

²⁰⁾ 2 価 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) のワクチン製剤。本剤の市販用製剤と同様に SARS-CoV-2 の S タンパク質の S1 ドメインのうち RBD 及び NTD、並びにリンカー及び HATM をコードする mRNA を 1:1 で含む。

²¹⁾ 1 価 (起源株) のワクチン製剤。本剤の市販用製剤と同様に SARS-CoV-2 の S タンパク質の S1 ドメインのうち RBD 及び NTD、並びにリンカー及び HATM をコードする mRNA を含む。

²²⁾ ジカウイルスの preME 構造タンパク質、hMPV 及び PIV3 の全長膜結合融合タンパク質、サイトメガロウイルスの 6 種の糖タンパク質、又はサイトメガロウイルスのリンタンパク質 65 (pp65) のリン酸化変異体をコードする mRNA を、本剤の市販用製剤と LNP 構成脂質が同一かつ各脂質の [] の LNP に封入した製剤。

に、上記以外の評価資料である本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)を用いた反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.1)及び本剤(起源株)を用いた生殖発生毒性試験(CTD 4.2.3.5.3.1)、並びに参考資料であるものの本剤(起源株)を用いた反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.8)について記載する。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の急性毒性について、ラットを用いた本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)及び本剤(起源株)の反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.8)における初回投与後の結果に基づき評価され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)及び本剤(起源株)の反復投与毒性試験が実施され、主に投与部位の炎症反応及び腸骨リンパ節の好中球浸潤が認められた(表7)。

なお、本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)を用いた試験(CTD 4.2.3.2.1)において、2回目投与直後における血液生化学的検査項目の一部(アルブミン、グロブリン、総タンパク質、ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース及びA/G比)が操作手順の逸脱により評価対象外とされたものの、申請者は以下の理由から、①本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)を用いた試験(CTD 4.2.3.2.1)及び②本剤(起源株)を用いた試験(CTD 4.2.3.2.8)の結果に基づき本剤の全身毒性は評価可能と説明している。

- 上記①の試験において評価可能であった検査結果(好中球数、フィブリノゲン濃度の増加等)は急性期の炎症反応を示唆する所見であり、病理組織学的検査においても投与部位の炎症以外に特段の所見は認められなかったこと。
- 上記②の試験は非GLP試験であるものの、上記①の試験と主要な評価項目²³⁾が同一であり、得られたデータの正確性、完全性・網羅性及び保存性の観点から信頼性は担保されていることから、本剤の全身毒性の評価に利用可能であること。なお、上記①の試験において操作手順の逸脱により評価対象外とされた血液生化学的検査項目について、上記②の試験では急性期の炎症反応と一致する所見として、アルブミン、総タンパク質及びA/G比の減少が認められが認められた。

²³⁾ 動物の生存状況、一般状態(投与部位の観察を含む)、体重及び体重増加量、臨床検査(血液学・臨床化学)、免疫原性、並びに肝臓及び脾臓の病理組織学的検査

表7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	筋肉内	4週間(4週間 間隔、2回 ^{a)}) +回復期間2 週間	溶媒 ^{b)} 又は本剤(起源株+ オミクロン株 BA.4/BA.5) : 2、5又は10	$\geq 2^{\text{c)}$ (雌雄): フィブリノゲン濃度高値、投 与部位の炎症反応 ^{d)} (混合細胞性炎症・筋 細胞の変性を伴う単核細胞浸潤) ≥ 2 (雄のみ): 網状赤血球数低値 ≥ 2 (雌のみ): 好中球数高値、リンパ球数 低値 ≥ 5 (雌雄): 腸骨リンパ節の好中球浸潤 ^{f)} 、 投与部位の線維化 ^{g)} 回復性: あり ^{h)}	10	4.2.3.2.1
雌雄 ラット (SD)	筋肉内	3週間(3週間 間隔、2回 ⁱ⁾) +回復期間2 週間	溶媒 ^{j)} 又は本剤(起源株) : 30、60又は100	$\geq 30^{\text{k)}$: (雌雄): 後肢の腫脹 ^{l)} 、好中球数・ 好酸球数高値、リンパ球数低値、赤血球系パ ラメータへの影響(赤血球分布幅高値等 ^{m)})、 血小板数低値 ⁿ⁾ 、血清中アルブミン・A/G比 低値、脾臓の髓外造血亢進 ≥ 60 (雄のみ): 網状赤血球数低値、血清中 総タンパク質低値、血清中トリグリセリドの 高値 回復性: あり ^{o)}	— ^{p)}	参考 4.2.3.2.8

a) 試験1及び29日目に、200 $\mu\text{L}/\text{site}$ で左又は右大腿部にそれぞれ投与された。

b) \blacksquare mM Tris、 \blacksquare g/L スクロース及び \blacksquare mM 酢酸含有水溶液 (pH \blacksquare)。

c) 本剤群では、試験29日目に起源株のS2P及びBA.5のS2Pに対するIgG抗体産生が認められた。

d) 一過性の後肢障害を伴った。

e) 軽微から中等度であり、2 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群と比較して5及び10 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群では中等度の所見が多く認められた。

f) 雄では10 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群の1例に認められた。

g) 炎症の消失に伴う二次的な反応と判断された。

h) 10 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群の雌では、回復期間終了時に血清中グロブリンの高値及びA/G比の低値が認められたものの、軽微であり毒性学的意義は低いと判断された。

i) 試験1及び22日目に、200 $\mu\text{L}/\text{site}$ で左又は右大腿部にそれぞれ投与された。

j) \blacksquare mM Tris、 \blacksquare w/v% スクロース含有水溶液 (pH \blacksquare)。

k) 本剤群では、試験35日目にSARS-CoV2のS2P、RBD及びNTDに対する中和抗体産生が認められた。

l) 投与24時間後に認められ、100 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群では歩行障害を伴った。いずれの所見も投与4日以内に消失した。

m) 60 $\mu\text{g}/\text{body}$ 以上の群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、100 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群の雄で平均赤血球容積の高値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値が認められた。

n) 30 $\mu\text{g}/\text{body}$ 群では雌のみに認められた。

o) 赤血球分布幅高値(雌雄)並びに血清中グロブリン濃度の高値及びA/G比の低値(雌のみ)が認められたものの、毒性学的意義は低いと判断された。

p) 剖検及び病理組織学的検査は肝臓及び脾臓のみを対象に行われており、無毒性量は求められていない。

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。申請者は、本剤とLNPの構成脂質が同一かつ各脂質の構成比が同等なLNP封入mRNA製剤を用いたin vivo 遺伝毒性試験の結果(CTD 4.2.3.3.2.1及び4.2.3.3.2.2)並びに本剤のLNPを構成する添加剤(SM-102及びPEG2000-DGM)を用いたin vitro 試験の結果(CTD 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4)を踏まえると、本剤の臨床使用時における遺伝毒性のリスクは低いと説明している。

5.4 がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた本剤(起源株)の生殖発生毒性試験が実施され、母動物、胚・胎児及び出生児への影響は認められなかった(表8)。

表 8 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	筋肉内	交配 28 日前～妊娠 13 日 (4 回 ^{a)})	溶媒 ^{b)} 又は本剤 (起源株) : 80	母動物 ^{c)} 投与部位の後肢における腫脹・ 障害 ^{d)} ・皮膚の痂皮・落屑 胚・胎児 ^{e)} なし F1 出生児 ^{f)} なし	母動物 (一般毒性、 生殖能) : 80 胚・胎児 : 80 F1 出生児 : 80	4.2.3.5.3.1

a) 交配 28 及び 14 日前並びに妊娠 1 及び 13 日目に、200 $\mu\text{L}/\text{site}$ で左又は右後肢に投与された。

b) \blacksquare mM Tris、 \blacksquare g/L スクロース含有水溶液 (pH \blacksquare)

c) mRNA-1283 群では、試験 15 日目、妊娠 1、13 及び 21 日目 (帝王切開時) 並びに授乳 13 及び 21 日目の血清中に SARS-CoV2 の RBD 及び NTD に対する IgG 抗体産生が認められた。なお、当該抗体は、授乳 13 及び 21 日目の乳汁中にも検出された。

d) 概ね投与 2～6 日以内に回復した。

e) 本剤群では、妊娠 21 日目の血清中に SARS-CoV2 の RBD 及び NTD に対する IgG 抗体産生が認められた。

f) 本剤群では、授乳 13 及び 21 日目の血清中に SARS-CoV2 の RBD 及び NTD に対する IgG 抗体産生が認められた。

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内接種時の局所刺激性は、本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 又は本剤 (起源株) を用いた反復投与毒性試験 (5.2 項) の結果に基づき評価され、本剤の筋肉内接種時の忍容性は良好であると判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

5.R.1 既承認のワクチンと比較した本剤の安全性について

機構は、申請者が本邦において製造販売する SARS-CoV-2 に対する LNP 封入 mRNA ワクチンであるスパイクバックスと本剤との間における特性の差異、及び臨床使用時にスパイクバックスと比較して本剤で新たに生じる可能性のあるリスクについて、毒性学的観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤とスパイクバックスは、LNPを構成する脂質が同一かつ各脂質の比率が同等であり、筋肉内に接種された後、LNPにより抗原提示細胞に取り込まれ、抗原提示細胞の細胞膜に結合した抗原が発現する点は共通しているものの、発現する抗原は、スパイクバックスではSARS-CoV-2のSタンパク質全長²⁴⁾である一方、本剤ではSARS-CoV-2のSタンパク質のS1ドメインのうちSARS-CoV-2に対する免疫応答に関与することが報告されているRBD及びNTD²⁵⁾である。

以下の①及び②を踏まえると、臨床使用時にスパイクバックスと比較して本剤で新たなリスクが生じる可能性は低いと考える。

- ① スパイクバックスの接種により発現するSARS-CoV-2のSタンパク質全長は、S1ドメインとS2ドメインの間で切断されることが報告 (Clin Infect Dis 2022; 74: 715-8) されており、細胞膜上に残存するS2ドメインはCOVID-19の防御に関連しない非中和抗体の標的になることが報告 (Cell 2021; 184: 3936-48, Elife 2022; 11: e75228) されているものの、本剤の接種により発現する抗原はS2ドメインを含まないこと。

²⁴⁾ S1 ドメイン (RBD 及び NTD を含む) 及び S2 ドメインからなる。

²⁵⁾ RBD と NTD がリンカーで連結され、HATM により抗原発現細胞の細胞膜に固定される。

- ② 以下の点を踏まえると、本剤の接種により抗原が発現した細胞に対して抗体による攻撃等が起きる可能性は低いと考えること。
- ラットを用いた本剤（起源株+オミクロン株BA.4/BA.5）又は本剤（起源株）の反復投与毒性試験において、投与部位における一過性の炎症以外に特段の所見は認められていないこと（5.2項参照）。
 - ヒトにおいて、SARS-CoV-2関連抗原が自己免疫症状を引き起こすことは示唆されなかった旨が報告（Brain 2021; 144: 682-693）されていること。
 - ヒト組織では、膜補体制御タンパク質が発現していることにより、補体依存性溶解から自己細胞を保護することが報告（Front Immunol 2019; 10: e1074）されていること。

機構は、毒性学的観点からの申請者の説明を受入れ可能と判断した。臨床使用時の安全性については引き続き 7.R.3 項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、本剤の「生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性の評価における測定方法については、7 項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する資料として、表 9 に示す臨床試験成績が提出された。

表9 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名 <jRCT 番号等>	相	対象者	無作為化 又は登録例数 ^{d)}	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	P101 試験 <NCT04813796>	I	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない ^{a)} 18～55歳の健康人	105例 ①21例 ②23例 ③21例 ④18例 ⑤22例	①本剤(起源株) 10 µg を第1及び29日目に筋肉内接種 ②本剤(起源株) 30 µg を第1及び29日目に筋肉内接種 ③本剤(起源株) 100 µg を第1及び29日目に筋肉内接種 ④プラセボを第1日目、本剤(起源株) 100 µg を第29日目に筋肉内接種 ⑤スパイクボックス(起源株) 100 µg を第1及び29日目に筋肉内接種	安全性
	海外	P201 試験 <NCT05137236>	II a	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある ^{b)} 18歳以上の健康人	<パート A> 340例 ①176例 ②107例 ③57例	①本剤(起源株) 2.5、5又は10 µg を1回筋肉内接種 ②本剤(起源株+ベータ株) 5又は10 µg を1回筋肉内接種 ③スパイクボックス(起源株) 50 µg を1回筋肉内接種	免疫原性 安全性
					<パート B> 200例	本剤(オミクロン株 BA.1) 5又は10 µg を1回筋肉内接種	
	海外	P301 試験 (海外コホート) <NCT05815498>	III	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある ^{c)} 12歳以上の健康人	11,454例 ①5,728例 ②5,726例	①本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 10 µg を1回筋肉内接種 ②スパイクボックス(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 50 µg を1回筋肉内接種	有効性 免疫原性 安全性
国内	P301 試験 (日本コホート) <jRCT2031230699>	III	SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある ^{c)} 12歳以上の健康人	692例 ①344例 ②348例	①本剤(オミクロン株 XBB.1.5) 10 µg を1回筋肉内接種 ②スパイクボックス(オミクロン株 XBB.1.5) 50 µg を1回筋肉内接種	免疫原性 安全性	

a) 登録前の30日間に SARS-CoV-2 に感染した者及び SARS-CoV-2 の感染者と接触した者は対象外とされた。

b) パート A では登録の6カ月前までにスパイクボックス(起源株)による初回免疫を完了した者、パート B ではスパイクボックス(起源株)による初回免疫を完了した後、登録の3カ月前までにスパイクボックス(起源株)による1回目の追加免疫を完了した者が対象とされた。

c) 18歳以上の場合には、1回以上5回以下の追加接種を受けた者が対象とされた。また、登録前の90日間に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者及び SARS-CoV-2 に感染した者は対象外とされた。

d) P201 試験のパート B は登録された例数、それ以外は無作為化された例数

提出された臨床試験で使用された本剤(起源株)²⁶⁾、本剤(起源株+ベータ株)²⁷⁾、本剤(オミクロン株 BA.1)²⁸⁾及び本剤(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)²⁹⁾は、本剤の市販用製剤と同様に SARS-CoV-2 の S タンパク質の S1 ドメインのうち RBD 及び NTD、並びにリンカー及び HATM をコードする mRNA を含有し、品質特性の観点から市販用製剤である本剤(オミクロン株 XBB.1.5)³⁰⁾との同等性/同質性が確認されている。また、スパイクボックス(起源株)³¹⁾、スパイクボックス(オミクロン株 XBB.1.5)³²⁾及びスパイクボックス(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)³³⁾は、品質特性の観点から、本邦において既承認のスパイクボックスとの同等性/同質性が確認されている。

26) 1価(起源株)のワクチン製剤。

27) 2価(起源株+ベータ株)のワクチン製剤。

28) 1価(オミクロン株 BA.1)のワクチン製剤。

29) 2価(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)のワクチン製剤。

30) 1価(オミクロン株 XBB.1.5)のワクチン製剤。

31) 1価(起源株)ワクチン製剤。LNP 構成脂質は本剤の市販用製剤と同一であり、含有する mRNA は SARS-CoV-2 の S タンパク質全長(S-2P)をコードする。

32) 1価(オミクロン株 XBB.1.5)ワクチン製剤。LNP 構成脂質は本剤の市販用製剤と同一であり、含有する mRNA は SARS-CoV-2 の S タンパク質全長(S-2P)をコードする。

33) 2価(起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5)ワクチン製剤。LNP 構成脂質は本剤の市販用製剤と同一であり、含有する mRNA は SARS-CoV-2 の S タンパク質全長(S-2P)をコードする。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : P101 試験、実施期間 : 2021 年 3 月～2023 年 7 月)

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない³⁴⁾ 18～55 歳の健康人 (目標例数 : 125 例 (各群 25 例)) を対象に、本剤の安全性の検討を目的とした無作為化³⁵⁾ 観察者盲検³⁶⁾ 並行群間比較試験が米国の 5 施設で実施された。

各群における用法・用量、無作為化された例数、1 回目及び 2 回目の治験薬が接種された例数、並びに安全性解析対象集団 (治験薬が 1 回以上接種された集団) の例数は、表 10 のとおりであった。

表 10 用法・用量別の例数 (P101 試験)

	用法・用量	無作為化例数	治験薬が接種された例数		安全性解析対象集団	
			1 回目	2 回目		
本剤	10 µg+10µg 群	本剤 (起源株) 10 µg を 1 及び 29 日目に筋肉内接種	21	21	19	21
	30 µg+30 µg 群	本剤 (起源株) 30 µg を 1 及び 29 日目に筋肉内接種	23	22	20	22 ^{a)}
	100 µg+100 µg 群	本剤 (起源株) 100 µg を 1 及び 29 日目に筋肉内接種	21	21	21	21
	プラセボ+100 µg 群	プラセボを第 1 日目、本剤 (起源株) 100 µg を 29 日目に筋肉内接種	18	18	15	18
スパイクボックス	100 µg+100 µg 群	スパイクボックス (起源株) 100 µg を 1 及び 29 日目に筋肉内接種	22	22	20	22

a) 治験薬接種がされなかった 1 例が除外された。

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

- 治験薬の各接種後 7 日目までの局所性 (疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及び注射部位側腋窩の腫脹・圧痛) 及び全身性 (発熱³⁷⁾、頭痛、疲労、全身の筋肉痛、複数の関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒) 特定有害事象³⁸⁾
- 治験薬の各接種後 28 日目までの非特定有害事象³⁹⁾
- 治験薬の 1 回目接種日から試験終了日までの重篤な有害事象、診療を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象⁴⁰⁾
- 治験薬の各接種後 7 日目までの安全性に関連する臨床検査値の異常

治験薬の各接種後 7 日目までに認められた特定有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

³⁴⁾ 登録前の 30 日間に SARS-CoV-2 に感染 (血清中のウイルス遺伝子 (RT-PCR 法) 及び抗ヌクレオドタンパク質抗体 (電気化学発光免疫測定法を用いたイムノアッセイ) の測定により判定) した者及び SARS-CoV-2 の感染者と接触した者は対象外とされた。

³⁵⁾ 各群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比で割り付けられた。

³⁶⁾ 治験依頼者、治験参加者、治験責任医師、並びに治験の評価又は安全性に関与する臨床スタッフ (治験薬調製者及び治験薬接種者は除く) は盲検化された。

³⁷⁾ 口腔内体温で 38.0℃以上と定義された。

³⁸⁾ 参加者が記載した日誌により情報収集され、すべて副反応として取り扱われた。重症度は、米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス「Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」(2007 年 9 月) を参考に設定された基準に基づき分類された。

³⁹⁾ 治験薬との因果関係 (関連あり、関連なし) 及び重症度 (軽度、中等度、重度) は治験責任医師が判断することとされた。

⁴⁰⁾ 無嗅覚・味覚消失、亜急性甲状腺炎、急性膀胱炎、虫垂炎、横紋筋融解症、急性呼吸窮迫症候群、凝固障害、急性心血管系損傷、急性腎障害、急性肝損傷、皮膚に関する所見、全身性炎症性症候群、血小板減少症、急性無菌性関節炎、神経疾患の新規発現又は悪化、アナフィラキシー、その他の症候群 (線維筋痛、起立性頻脈症候群及び慢性疲労症候群)、並びに心筋炎・心膜炎

表 11 治験薬の各接種後 7 日目までに認められた特定有害事象 (P101 試験 : 安全性解析対象集団)

	接種回	Grade 別	本剤				スパイクバックス
			10 µg + 10 µg 群	30 µg + 30 µg 群	100 µg + 100 µg 群	プラセボ + 100 µg 群	100 µg + 100 µg 群
			1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目
局所性特定有害事象							
局所性特定有害事象全体	1 回目	全 Grade	42.9 (9)	63.6 (14)	85.7 (18)	33.3 (6)	95.5 (21)
		Grade 3 以上	0	4.5 (1)	4.8 (1)	0	9.1 (2)
	2 回目	全 Grade	73.7 (14)	75.0 (15)	90.5 (19)	80.0 (12)	95.0 (19)
		Grade 3 以上	0	5.0 (1)	0	0	0
疼痛	1 回目	全 Grade	42.9 (9)	59.1 (13)	85.7 (18)	27.8 (5)	95.5 (21)
		Grade 3 以上	0	4.5 (1)	4.8 (1)	0	9.1 (2)
	2 回目	全 Grade	73.7 (14)	75.0 (15)	90.5 (19)	80.0 (12)	90.0 (18)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
注射部位側腋窩の腫脹・圧痛	1 回目	全 Grade	4.8 (1)	18.2 (4)	9.5 (2)	5.6 (1)	31.8 (7)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	4.5 (1)
	2 回目	全 Grade	10.5 (2)	30.0 (6)	4.8 (1)	13.3 (2)	10.0 (2)
		Grade 3 以上	0	1 (5.0)	0	0	0
腫脹・硬結	1 回目	全 Grade	0	0	0	0	0
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
	2 回目	全 Grade	5.3 (1)	0	4.8 (1)	0	15.0 (3)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
紅斑・発赤	1 回目	全 Grade	0	4.5 (1)	0	0	0
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
	2 回目	全 Grade	0	0	0	0	10.0 (2)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
全身性特定有害事象							
全身性特定有害事象全体	1 回目	全 Grade	47.6 (10)	54.5 (12)	52.4 (11)	38.9 (7)	68.2 (15)
		Grade 3 以上	4.8 (1)	0	9.5 (2)	0	9.1 (2)
	2 回目	全 Grade	100 (19)	90.0 (18)	100 (21)	60.0 (9)	95.0 (19)
		Grade 3 以上	15.8 (3)	45.0 (9)	47.6 (10)	6.7 (1)	10.0 (2)
疲労	1 回目	全 Grade	38.1 (8)	45.5 (10)	38.1 (8)	27.8 (5)	59.1 (13)
		Grade 3 以上	0	0	9.5 (2)	0	2 (9.1)
	2 回目	全 Grade	73.7 (14)	75.0 (15)	85.7 (18)	46.7 (7)	80.0 (16)
		Grade 3 以上	10.5 (2)	20.0 (4)	23.8 (5)	0	5.0 (1)
頭痛	1 回目	全 Grade	38.1 (8)	36.4 (8)	28.6 (6)	27.8 (5)	45.5 (10)
		Grade 3 以上	0	0	9.5 (2)	0	0
	2 回目	全 Grade	73.7 (14)	75.0 (15)	81.0 (17)	46.7 (7)	65.0 (13)
		Grade 3 以上	10.5 (2)	10.0 (2)	4.8 (1)	6.7 (1)	0
複数の関節痛	1 回目	全 Grade	23.8 (5)	13.6 (3)	19.0 (4)	11.1 (2)	27.3 (6)
		Grade 3 以上	4.8 (1)	0	4.8 (1)	0	0
	2 回目	全 Grade	47.4 (9)	70.0 (14)	66.7 (14)	20.0 (3)	45.0 (9)
		Grade 3 以上	5.3 (1)	20.0 (4)	9.5 (2)	0	5.0 (1)
全身の筋肉痛	1 回目	全 Grade	9.5 (2)	13.6 (3)	33.3 (7)	11.1 (2)	40.9 (9)
		Grade 3 以上	0	0	4.8 (1)	0	0
	2 回目	全 Grade	68.4 (13)	80.0 (16)	71.4 (15)	26.7 (4)	80.0 (16)
		Grade 3 以上	5.3 (1)	25.0 (5)	23.8 (5)	0	10.0 (2)
悪寒	1 回目	全 Grade	4.8 (1)	13.6 (3)	4.8 (1)	11.1 (2)	18.2 (4)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
	2 回目	全 Grade	26.3 (5)	60.0 (12)	85.7 (18)	33.3 (5)	35.0 (7)
		Grade 3 以上	0	5.0 (1)	0	0	0
悪心・嘔吐	1 回目	全 Grade	4.8 (1)	13.6 (3)	9.5 (2)	11.1 (2)	13.6 (3)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
	2 回目	全 Grade	5.3 (1)	25.0 (5)	38.1 (8)	6.7 (1)	30.0 (6)
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
発熱	1 回目	全 Grade	0	4.5 (1)	0	0	0
		Grade 3 以上	0	0	0	0	0
	2 回目	全 Grade	5.3 (1)	35.0 (7)	38.1 (8)	0	15.0 (3)
		Grade 3 以上	0	5.0 (1)	14.3 (3)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

治験薬の1回目接種日から28日目までの非特定有害事象及び副反応は、本剤の10 μ g群で19.0% (4/21例) 及び0% (0/21例)、30 μ g群で36.4% (8/22例) 及び9.1% (2/22例)、100 μ g群で19.0% (4/21例) 及び0% (0/21例)、プラセボ+100 μ g群で11.1% (2/18例) 及び5.6% (1/18例)、スパイクボックス群で18.2% (4/22例) 及び9.1% (2/22例) に認められた。治験薬の2回目接種日から28日目までの非特定有害事象及び副反応は、本剤の10 μ g群で10.5% (2/19例) 及び5.3% (1/19例)、30 μ g群で10.0% (2/20例) 及び5.0% (1/20例)、100 μ g群で19.0% (4/21例) 及び9.5% (2/21例)、プラセボ+100 μ g群で26.7% (4/15例) 及び13.3% (2/15例)、スパイクボックス群で5.0% (1/20例) 及び0% (0/20例) に認められた。治験薬の各接種後でいずれかの群において2例以上に認められた非特定有害事象、及び重度の非特定有害事象は認められなかった。

治験薬の1回目接種日から試験終了までに、死亡はスパイクボックス群で1例(銃創)、重篤な有害事象はスパイクボックス群で1例(銃創)、治験中止に至った有害事象はスパイクボックス群で1例(トランスアミナーゼ上昇)に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第II相試験

7.2.1 海外第IIa相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : P201 試験、実施期間 : 2021年12月~2023年3月 (パートA)、2022年2月~2023年3月 (パートB))

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある⁴¹⁾ 18歳以上の健康人(目標例数: パートAは最大420例(各群70例)、パートBは最大200例(各群100例))を対象に、本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的として、無作為化⁴²⁾ 観察者盲検³⁶⁾ 並行群間比較試験であるパートAが米国の13施設、非盲検非対照試験であるパートBが米国の10施設で実施された。

パートAで各群に無作為化又はパートBで各群に登録され、治験薬が接種された者がFASとされ、安全性解析対象集団とされた。また、FASのうち、ベースラインでSARS-CoV-2の感染歴がなく、割り付けられた治験薬が接種され、免疫原性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、事前に規定された期間内に採血された検体を用いた評価可能な中和抗体価データがある者が免疫原性解析対象集団とされた。各パートの各群における用法・用量、無作為化された例数、FAS及び安全性解析対象集団の例数、並びに免疫原性解析対象集団の例数は表12のとおりであった。

表12 用法・用量別の例数 (P201 試験)

	各群における用法・用量	無作為化又は登録された例数 ^{a)}	安全性解析対象集団	免疫原性解析対象集団
パートA ^{b)}	本剤(起源株) 2.5 μ gを1回筋肉内接種	57	57	31
	本剤(起源株) 5 μ gを1回筋肉内接種	63	64 ^{c)}	38
	本剤(起源株) 10 μ gを1回筋肉内接種	56	56	32
	本剤(起源株+ベータ株) 5 μ gを1回筋肉内接種	53	52 ^{c)}	24
	本剤(起源株+ベータ株) 10 μ gを1回筋肉内接種	54	54	22
	スパイクボックス(起源株) 50 μ gを1回筋肉内接種	57	57	28
パートB	本剤(オミクロン株 BA.1) 5 μ gを1回筋肉内接種	103	103	75
	本剤(オミクロン株 BA.1) 10 μ gを1回筋肉内接種	97	97	69

a) パートAは無作為化された例数、パートBは登録された例数

b) オミクロン株 BA.1 の流行に伴い、パートAへの登録が目標例数に到達する前に終了され、パートBが開始された。

c) 本剤(起源株+ベータ株) 5 μ gを1回筋肉内接種する群に割り付けられたものの、本剤(起源株) 5 μ gを1回筋肉内接種された1例を含む。

⁴¹⁾ パートAでは登録の6カ月前までにスパイクボックス(起源株)による初回免疫を完了した者、パートBではスパイクボックス(起源株)による初回免疫を完了した後、登録の3カ月前までにスパイクボックス(起源株)による1回目の追加免疫を完了した者が対象とされた。また、登録前の28日間にSARS-CoV-2ワクチンを接種した者及び14日間にSARS-CoV-2の感染者と接触した者は対象外とされた。

⁴²⁾ 各群に1:1:1:1:1:1の比で割り付けられた。年齢(18~55歳、56歳以上)で層別化され、56歳以上の者が全体の20%以上50%以下となるよう組み入れることとされた。

免疫原性の主要評価項目とされた治験薬接種後 29 日目における SARS-CoV-2 起源株、ベータ株及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価⁴³⁾ の GMT、並びにベースラインに対する治験薬接種後 29 日目の GMFR 及び免疫応答⁴⁴⁾ 率は、パート A で表 13、パート B で表 14 のとおりであった。

表 13 SARS-CoV-2 起源株、ベータ株及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価 (P201 試験のパート A : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (起源株)			本剤 (起源株+ベータ株)		スパイクバックス (起源株)
	2.5 µg 群 (31 例)	5 µg 群 (38 例)	10 µg 群 (32 例)	5 µg 群 (24 例)	10 µg 群 (22 例)	50 µg 群 (28 例)
起源株に対する中和抗体価						
ベースライン						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	177.4 [108.5, 290.0]	165.4 [114.4, 239.2]	170.4 [104.4, 278.0]	143.7 [97.0, 213.1]	168.6 [74.5, 381.3]	145.6 [91.9, 230.7]
治験薬接種後 29 日目						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	4751.7 [3207.0, 7040.5]	5666.5 [4149.3, 7738.4]	7723.0 [5621.7, 10609.7]	5105.5 [3083.3, 8453.9]	4729.8 [2572.4, 8696.3]	3562.9 [2550.1, 4977.9]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}]	26.8 [16.8, 42.8]	34.3 [20.9, 56.0]	45.3 [27.0, 76.0]	35.5 [18.1, 69.6]	28.1 [13.2, 59.9]	24.5 [14.7, 40.7]
SRR [両側 95%CI ^{c)}] (%)	90.3 [74.2, 98.0]	92.1 [78.6, 98.3]	93.8 [79.2, 99.2]	91.7 [73.0, 99.0]	86.4 [65.1, 97.1]	92.9 [76.5, 99.1]
ベータ株に対する中和抗体価						
ベースライン						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	34.5 [21.0, 56.5]	36.1 [25.9, 50.3]	38.8 [24.0, 62.6]	28.9 [19.0, 44.0]	29.3 [14.2, 60.4]	27.9 [17.5, 44.6]
治験薬接種後 29 日目						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	946.7 [611.4, 1465.7]	1216.2 [838.9, 1763.3]	2020.1 [1350.7, 3021.1]	1566.3 [942.4, 2603.2]	1224.8 [660.6, 2271.0]	964.4 [659.6, 1410.1]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}]	27.4 [16.2, 46.6]	33.7 [21.1, 53.9]	52.1 [30.2, 89.8]	54.2 [27.2, 107.7]	41.8 [20.8, 84.0]	35.8 [19.8, 64.6]
SRR [両側 95%CI ^{c)}] (%)	86.7 [69.3, 96.2]	92.1 [78.6, 98.3]	96.9 [83.8, 99.9]	91.7 [73.0, 99.0]	86.4 [65.1, 97.1]	92.6 [75.7, 99.1]
オミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価						
ベースライン						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	30.6 [17.9, 52.2]	28.3 [19.0, 42.3]	31.5 [18.9, 52.5]	22.5 [15.4, 32.9]	26.0 [13.4, 50.5]	26.0 [15.0, 44.8]
治験薬接種後 29 日目						
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	1650.4 [935.4, 2911.8]	1992.7 [1284.6, 3091.3]	3248.7 [1899.7, 5555.7]	2748.1 [1571.5, 4805.7]	1456.0 [682.5, 3106.2]	1433.8 [898.3, 2288.6]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}]	54.0 [31.3, 93.0]	70.3 [39.7, 124.5]	103.3 [52.1, 204.8]	122.1 [59.5, 250.6]	56.1 [24.9, 126.1]	55.3 [28.7, 106.3]
SRR [両側 95%CI ^{c)}] (%)	90.3 [74.2, 98.0]	92.1 [78.6, 98.3]	96.9 [83.8, 99.9]	100 [85.8, 100]	86.4 [65.1, 97.1]	92.9 [76.5, 99.1]

a) 抗体価の対数変換値又は対数変換値の前後差について t 分布を仮定して 95%CI を算出し、逆対数変換した。

b) 抗体価が定量下限未満の場合には 0.5×定量下限の値、定量上限超かつ実際の値が入手できない場合には定量上限の値が用いられた。

c) Clopper-Pearson 法に基づき算出

⁴³⁾ シュードウイルスを用いた中和法より測定された。なお、定量可能範囲 (ID₅₀) は、起源株で 18.5~45,118、ベータ株で 19.5~385.7、オミクロン株 BA.1 で 19.85~15,502.7 であった。

⁴⁴⁾ ベースラインの抗体価が、①定量下限未満の場合には定量下限以上に上昇、②定量下限以上の場合には 4 倍以上に上昇することと定義された。

表 14 SARS-CoV-2 起源株及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価 (P201 試験のパート B : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 BA.1)	
	5 µg 群 (75 例)	10 µg 群 (69 例)
起源株に対する中和抗体価		
ベースライン		
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	1168.5 [898.7, 1519.2]	1793.9 [1394.3, 2308.1]
治験薬接種後 29 日目		
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	2979.8 [2376.9, 3735.7]	4841.4 [3739.7, 6267.7]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}]	2.6 [2.1, 3.0]	2.7 [2.2, 3.3]
SRR [両側 95%CI ^{c)}] (%)	18.7 [10.6, 29.3]	23.2 [13.9, 34.9]
オミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価		
ベースライン		
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	217.6 [162.0, 292.4]	349.2 [239.7, 508.7]
治験薬接種後 29 日目		
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	1562.9 [1113.4, 2194.0]	2723.0 [1938.3, 3825.4]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}]	7.2 [5.7, 9.0]	7.8 [5.9, 10.4]
SRR [両側 95%CI ^{c)}] (%)	73.3 [61.9, 82.9]	69.6 [57.3, 80.1]

a) 抗体価の対数変換値又は対数変換値の前後差について t 分布を仮定して 95%CI を算出し、逆対数変換した。

b) 抗体価が定量下限未満の場合には 0.5×定量下限の値、定量上限超かつ実際の値が入手できない場合には定量上限の値が用いられた。

c) Clopper-Pearson 法に基づき算出

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後 7 日目までの局所性（疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及び注射部位側腋窩の腫脹・圧痛）及び全身性（発熱³⁷⁾、頭痛、疲労、全身の筋肉痛、複数の関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒）特定有害事象³⁸⁾
- 治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象³⁹⁾
- 治験薬接種日から試験終了日までの重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、診療を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象⁴⁵⁾

治験薬接種後 7 日目までに認められた特定有害事象の発現状況は、パート A で表 15、パート B で表 16 のとおりであった。

45) 無嗅覚・味覚消失、亜急性甲状腺炎、急性睪炎、虫垂炎、横紋筋融解症、急性呼吸窮迫症候群、凝固障害、急性心血管系損傷（心筋炎・心膜炎を含む）、急性腎障害、急性肝損傷、皮膚に関する所見、全身性炎症性症候群、血小板減少症、急性無菌性関節炎、神経疾患の新規発現又は悪化、アナフィラキシー、並びにその他の症候群（線維筋痛、起立性頻脈症候群、慢性疲労症候群及び重症筋無力症）

表 15 治験薬接種後 7 日目までに認められた特定有害事象 (P201 試験のパート A : 安全性解析対象集団)

	Grade 別	本剤 (起源株)			本剤 (起源株+ベータ株)		スパイクバックス (起源株)
		2.5 µg 群 (54 例) ^{a)}	5 µg 群 (60 例) ^{a)}	10 µg 群 (52 例) ^{a)}	5 µg 群 (48 例) ^{a)}	10 µg 群 (46 例) ^{a)}	50 µg 群 (54 例) ^{a)}
局所性特定有害事象							
局所性特定有害事象全体	全 Grade	56.6 (30/53)	69.0 (40/58)	72.5 (37/51)	58.3 (28/48)	63.0 (29/46)	85.2 (46/54)
	Grade 3 以上	0	1.7 (1/58)	2.0 (1/51)	0	2.2 (1/46)	5.6 (3/54)
疼痛	全 Grade	56.6 (30/53)	62.1 (36/58)	68.0 (34/50)	57.8 (26/45)	64.4 (29/45)	83.3 (45/54)
	Grade 3 以上	0	1.7 (1/58)	0	0	2.2 (1/45)	3.7 (2/54)
注射部位側腋窩の腫脹・圧痛	全 Grade	12.0 (6/50)	26.3 (15/57)	23.5 (12/51)	15.2 (7/46)	18.6 (8/43)	12.5 (6/48)
	Grade 3 以上	0	1.8 (1/57)	2.0 (1/51)	0	2.3 (1/43)	2.1 (1/48)
腫脹・硬結	全 Grade	0	5.4 (3/56)	4.0 (2/50)	2.2 (1/45)	2.3 (1/44)	10.0 (5/50)
	Grade 3 以上	0	0	0	0	0	2.0 (1/50)
紅斑	全 Grade	0	1.8 (1/56)	2.0 (1/50)	4.3 (2/47)	2.3 (1/43)	6.3 (3/48)
	Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
全身性特定有害事象							
全身性特定有害事象全体	全 Grade	62.7 (32/51)	66.1 (39/59)	68.6 (35/51)	81.3 (39/48)	61.4 (27/44)	77.4 (41/53)
	Grade 3 以上	3.9 (2/51)	8.5 (5/59)	5.9 (3/51)	8.3 (4/48)	4.5 (2/44)	9.4 (5/53)
疲労	全 Grade	42.0 (21/50)	47.4 (27/57)	51.0 (25/49)	44.7 (21/47)	48.8 (21/43)	58.8 (30/51)
	Grade 3 以上	0	5.3 (3/57)	4.1 (2/49)	4.3 (2/47)	2.3 (1/43)	3.9 (2/51)
頭痛	全 Grade	41.2 (21/51)	43.1 (25/58)	46.0 (23/50)	60.4 (29/48)	38.6 (17/44)	58.0 (29/50)
	Grade 3 以上	3.9 (2/51)	5.2 (3/58)	2.0 (1/50)	6.3 (3/48)	4.5 (2/44)	0
全身の筋肉痛	全 Grade	26.0 (13/50)	35.1 (20/57)	38.0 (19/50)	32.6 (15/46)	34.9 (15/43)	56.0 (28/50)
	Grade 3 以上	0	0	2.0 (1/50)	0	2.3 (1/43)	6.0 (3/50)
複数の関節痛	全 Grade	24.0 (12/50)	29.3 (17/58)	30.6 (15/49)	33.3 (15/45)	23.3 (10/43)	38.8 (19/49)
	Grade 3 以上	0	1.7 (1/58)	2.0 (1/49)	2.2 (1/45)	2.3 (1/43)	4.1 (2/49)
悪寒	全 Grade	12.0 (6/50)	10.5 (6/57)	32.0 (16/50)	30.4 (14/46)	11.6 (5/43)	32.0 (16/50)
	Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
悪心・嘔吐	全 Grade	8.0 (4/50)	12.5 (7/56)	10.2 (5/49)	15.6 (7/45)	4.7 (2/43)	29.2 (14/48)
	Grade 3 以上	0	0	0	0	0	0
発熱	全 Grade	0	5.3 (3/57)	2.0 (1/49)	8.9 (4/45)	0	6.1 (3/49)
	Grade 3 以上	0	0	0	2.2 (1/45)	0	0

発現割合% (発現例数/解析例数)、MedDRA version 26.0

a) 参加者が記載した日誌により、特定有害事象の発現の有無に関する情報が収集された例数

表 16 治験薬接種後 7 日目までに認められた特定有害事象 (P201 試験のパート B : 安全性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 BA.1)			
	5 µg 群 (103 例)		10 µg 群 (96 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
局所性特定有害事象				
局所性特定有害事象全体	44.7 (46)	0	71.9 (69)	0
疼痛	41.7 (43)	0	70.8 (68)	0
注射部位側腋窩の腫脹・圧痛	8.7 (9)	0	14.6 (14)	0
紅斑	1.0 (1)	0	2.1 (2)	0
腫脹・硬結	1.0 (1)	0	0	0
全身性特定有害事象				
全身性特定有害事象全体	49.5 (51)	2.9 (3)	62.5 (60)	4.2 (4)
疲労	35.9 (37)	1.9 (2)	43.8 (42)	1.0 (1)
頭痛	34.0 (35)	1.9 (2)	44.8 (43)	2.1 (2)
全身の筋肉痛	16.5 (17)	1.0 (1)	15.6 (15)	0
複数の関節痛	8.7 (9)	1.0 (1)	12.5 (12)	0
悪寒	5.8 (6)	0	9.4 (9)	0
悪心・嘔吐	4.9 (5)	0	3.1 (3)	1.0 (1)
発熱	1.0 (1)	0	1.0 (1)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

特定有害事象以外の発現状況は以下のとおりであった。

<パート A>

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応は、本剤 (起源株) の 2.5 µg 群で 22.8% (13/57 例) 及び 7.0% (4/57 例)、5 µg 群で 14.1% (9/64 例) 及び 0 例、10 µg 群で 19.6% (11/56 例) 及び 0 例、

本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群で 23.1%（12/52 例）及び 3.8%（2/52 例）、10 μ g 群で 13.0%（7/54 例）及び 1.9%（1/54 例）、スパイクボックス（起源株）の 50 μ g 群で 14.0%（8/57 例）及び 1.8%（1/57 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は上気道感染⁴⁶⁾、頭痛⁴⁷⁾ 及び関節痛⁴⁸⁾ であり、このうち頭痛 2 例（本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群及び 10 μ g 群で各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。重度の非特定有害事象は、本剤（起源株）の 5 μ g 群で 1 例（口唇損傷）、10 μ g 群で 1 例（細菌性副鼻腔炎）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬接種日から試験終了までに、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤（起源株）の 2.5 μ g 群で 2 例（虫垂炎、一過性脳虚血発作、循環虚脱及び非心臓性胸痛各 1 例（重複あり））、5 μ g 群で 1 例（脱水）、10 μ g 群で 2 例（乳癌及び小腸閉塞各 1 例）、本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群で 3 例（帯状疱疹、乳癌第 1 期、高血糖、脳脊髄液漏及び筋骨格系胸痛各 1 例（重複あり））、10 μ g 群で 3 例（帯状疱疹、ブドウ球菌感染及び小腸癌各 1 例）、スパイクボックス（起源株）の 50 μ g 群で 2 例（痔出血及び卵巣嚢胞破裂各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<パート B>

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応は、5 μ g 群で 12.6%（13/103 例）及び 3.9%（4/103 例）、10 μ g 群で 11.3%（11/97 例）及び 2.1%（2/97 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は上気道感染（5 μ g 群 2 例、10 μ g 群 2 例）、関節痛（5 μ g 群 2 例、10 μ g 群 0 例）であり、このうち関節痛（5 μ g 群 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。重度の非特定有害事象は、5 μ g 群で 2 例（片頭痛及び上気道感染各 1 例）に認められ、このうち片頭痛 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、転帰は回復であった。

治験薬接種日から試験終了までに、死亡は、10 μ g 群で 2 例（心筋梗塞及び死亡⁴⁹⁾ 各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、5 μ g 群で 2 例（腎結石症及び足関節部骨折各 1 例）、10 μ g 群で 6 例（虫垂炎、腎感染、鉄欠乏性貧血、心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症及び死亡各 1 例（重複あり））に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係が否定された。死亡以外で治験中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁶⁾ 本剤（起源株）の 2.5 μ g 群で 1 例、5 μ g 群で 2 例、10 μ g 群で 1 例、本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群で 2 例、10 μ g 群で 2 例、スパイクボックス（起源株）の 50 μ g 群で 0 例

⁴⁷⁾ 本剤（起源株）の 2.5 μ g 群で 3 例、5 μ g 群で 0 例、10 μ g 群で 1 例、本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群で 2 例、10 μ g 群で 1 例、スパイクボックス（起源株）の 50 μ g 群で 1 例

⁴⁸⁾ 本剤（起源株）の 2.5 μ g 群で 2 例、5 μ g 群で 0 例、10 μ g 群で 1 例、本剤（起源株＋ベータ株）の 5 μ g 群で 1 例、10 μ g 群で 1 例、スパイクボックス（起源株）の 50 μ g 群で 1 例

⁴⁹⁾ 基礎疾患としてエーラース・ダンロス症候群、シェーグレン病、うつ病及び高コレステロール血症を有する 5■歳女性。本剤 10 μ g の接種後 99 日目に死亡し、死因は不明であった。

7.3 第三相試験

7.3.1 海外第三相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : P301 試験 (海外コホート)、実施期間: 2023年3月~2024年9月 (データカットオフ日: 2024年1月31日 (有効性)、2024年2月23日 (安全性)))

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある⁵⁰⁾ 12歳以上の健康人 (目標例数: 最大約 33,574 例⁵¹⁾ (パート 1: 約 11,500 例、パート 2⁵²⁾: 最大約 22,074 例) を対象に、本剤の有効性、免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化⁵³⁾ 観察者盲検⁵⁴⁾ 実薬対照試験が米国、英国及びカナダの 196 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 10 μ g 又はスパイクバックス (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 50 μ g を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 11,454 例 (本剤群 5,728 例、スパイクバックス群 5,726 例) のうち、治験薬が接種された 11,417 例 (本剤群 5,706 例、スパイクバックス群 5,711 例) が FAS とされ、各解析の対象集団は表 17 のとおりとされた。

表 17 各解析対象集団 (P301 試験 (海外コホート))

有効性解析対象集団	FAS のうち、有効性の結果に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められない 11,366 例 (本剤群 5,679 例、スパイクバックス群 5,687 例)
免疫原性解析対象集団	免疫原性サブセット (FAS のうち、ベースラインにおける SARS-CoV-2 の感染歴を問わず、①無作為に抽出した成人 1,090 例及び②青年のうち最初に登録された 210 例の計 1,300 例 (本剤群 678 例、スパイクバックス群 622 例) のうち、割り付けられた治験薬が接種され、免疫原性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、事前に規定された期間内に採血された検体を用いた評価可能な中和抗体価免疫原性データがある 1,189 例 (本剤群 621 例、スパイクバックス群 568 例) ^{a)}
特定有害事象に関する安全性解析対象集団	FAS のうち、特定有害事象に関する情報が収集された 11,408 例 (本剤群 5,702 例、スパイクバックス群 5,706 例)
特定有害事象以外に関する安全性解析対象集団	FAS

a) 該当する治験実施計画書からの重大な逸脱があった 6 例 (本剤群 3 例、スパイクバックス群 3 例) 及び該当する中和抗体価データのない 105 例 (本剤群 54 例、スパイクバックス群 51 例) が除外された。

有効性及び免疫原性の主要評価項目は表 18 のとおりとされ、有効性の主要評価項目 (rVE) 及び免疫原性の 4 つの主要評価項目のすべてについて事前に規定された非劣性基準を満たした場合に、スパイクバックスに対する本剤の非劣性が示されたと判断するとされた。検定の多重性を制御するために、まず免疫原性の 4 つの主要評価項目について検定し、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした場合に有効性の主要評価項目 (rVE) について検定するとされた。また、早期有効中止、必要例数の再推定、

⁵⁰⁾ SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を完了し、18 歳以上の場合には 1 回以上 5 回以下の追加接種を受けた者が対象とされた。また、登録前の 90 日間に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者及び SARS-CoV-2 に感染 (血清中のウイルス遺伝子 (RT-PCR 法) 及び抗ヌクレオシドタンパク質抗体 (電気化学発光免疫測定法を用いたイムノアッセイ) の測定により判定) した者は対象外とされた。

⁵¹⁾ 有効性の主要評価項目である rVE について、スパイクバックス群に対する本剤群の rVE を 3% と仮定し、rVE の非劣性マージンを 10% (非劣性限界値は -10%)、有意水準 (片側) 2.5% のもとで rVE の非劣性を検証するための検出力を約 80% 確保するために必要なイベント数 (初発) は 2,087 件と算出された。COVID-19 イベントの発生率について、治験薬接種後の最初の 6 カ月は 100 人・月あたり 1 件、6 カ月以降 12 カ月までは 100 人・月あたり 1.25 件と仮定し、12 カ月時点の脱落割合を約 10% と想定した場合には約 20,122 例の参加者が必要と算出され、また、中間解析 (パート 1 における解析) の結果、必要イベント数 (初発) が 3,500 件に増えた場合には約 33,574 例の参加者が必要と算出された。以上を踏まえ、rVE の評価のための目標例数は最大約 33,574 例 (各群 16,787 例) とされた。

また、もう一つの主要評価項目である免疫原性について、起源株及びオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価の GMR (本剤群/スパイクバックス群) を 1、抗体価の自然対数変換値の標準偏差を 1.8、各群の SRR を 70% と仮定し、有意水準 (両側) 5% のもとでスパイクバックス群に対する本剤群の非劣性 (GMR の非劣性限界値は 0.667、SRR の差の非劣性限界値は -10%) を検証するための検出力を約 90% 確保するために必要な例数は 882 例 (各群 441 例) と算出された。脱落割合を約 10% と想定し、免疫原性の評価のための目標例数は 980 例 (各群 490 例) とされた。

⁵²⁾ 中間解析 (パート 1 における解析) の結果に基づき、データ安全性モニタリング委員会が参加者を追加する必要があると判断した場合に、パート 2 への参加者の登録を行うこととされた。

⁵³⁾ 各群に 1:1 の比で割り付けられた。年齢 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上) で層別化され、12~17 歳の者を 1000 例、65 歳以上の者を約 30% 組み入れることとされた。

⁵⁴⁾ 治験依頼者、治験参加者、治験責任医師、並びに治験の評価又は安全性に関する臨床スタッフ (治験薬調製者及び治験薬接種者は除く) は盲検化された。

及び無益性中止の要否を判断するための rVE の中間解析(パート 1 における解析)は 700 件の COVID-19 イベント(初発)が発生した時点以降に実施することとされ、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数で算出される有意水準を適用することにより試験全体の第一種の過誤確率は 5% (両側)に制御された。

表 18 有効性及び免疫原性の主要評価項目 (P301 試験 (海外コホート))

有効性の主要評価項目
治験薬接種後 15 日目以降における、スパイクバックス群に対する本剤群の COVID-19 発症 ^{a)} に関する rVE ^{b)}
免疫原性の主要評価項目
① 治験薬接種後 29 日目におけるオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価について、スパイクバックス群に対する本剤群の GMR
② 治験薬接種後 29 日目におけるオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価について、免疫応答 ^{c)} 率の差
③ 治験薬接種後 29 日目における起源株に対する中和抗体価について、スパイクバックス群に対する本剤群の GMR
④ 治験薬接種後 29 日目における起源株に対する中和抗体価について、免疫応答 ^{c)} 率の差

a) CDC の症状リスト⁵⁵⁾のうち 1 つ以上を呈し、鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性であることと定義された。

b) $rVE = (1 - HR) \times 100$ 、 (%)

c) ベースラインの抗体価が、(i) 定量下限未満の場合には接種後に定量下限の 4 倍以上に上昇、(ii) 定量下限以上かつ定量下限の 4 倍未満の場合には接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇、(iii) 定量下限 4 倍以上の場合には接種後の抗体価が接種前の 2 倍以上に上昇することと定義された。

有効性及び免疫原性の主要評価項目に関する試験計画の主な変更内容は表 19 のとおりであった。

⁵⁵⁾ 発熱 (38°C 以上)、悪寒、筋肉痛又は身体の痛み、頭痛、咽頭痛、持続する咳嗽、味覚又は嗅覚の喪失又は変化、息切れ又は呼吸困難、疲労、鼻閉又は鼻汁、悪心又は嘔吐、及び下痢

表 19 有効性及び免疫原性の主要評価項目に関する試験計画の主な変更内容 (P301 試験 (海外コホート))

治験実施計画書	初版 (2023 年 2 月 27 日付け)	改訂 1 版 (2023 年 5 月 2 日付け)	改訂 2 版 (2023 年 8 月 8 日付け)	改訂 3 版 (2023 年 12 月 20 日付け) ^{a)}
変更内容及び変更理由	該当なし	海外規制当局により、本剤の有効性を発症予防効果に基づき評価することが推奨されたことを踏まえ、rVE を主要評価項目に追加した。	12~17 歳の者における本剤の有効性及び安全性が検討可能となるよう当該年齢の者が約 1,000 例登録されるようにした。	海外規制当局により、rVE の非劣性マージンを 10% とすることが推奨されたことを踏まえ、rVE に関する中間解析 (パート 1 における解析) の結果に基づき参加者数の再推定及び追加 (パート 2 の実施) を行うアダプティブデザインを導入すること等により、rVE の非劣性マージンを 10% にした。また、COVID-19 イベント発生率が予想より低かったことを踏まえ、当該発生率の仮定を変更した。
主要評価項目	免疫原性 ^{b)}	rVE、免疫原性	—	—
rVE の仮定	0%	—	—	3%
rVE の非劣性マージン	20%	15%	—	10%
rVE の有意水準 (両側)	5%	—	—	—
rVE の 95%CI の下限値が -10% を上回ることに 対する検出力	約 80~90%	80%	—	—
目標例数 (設定根拠)	6,316~8,472 例 (rVE の仮定、有意水準、非劣性マージン及び検出力を上記のとおりとし、必要 COVID-19 イベント数 (初発) を 949~1,273 件、COVID-19 イベント発生率を 3/100 人・月、治験薬接種後 6 カ月の脱落率を 10% として算出)	最大 10,748 例 (rVE の仮定、有意水準、非劣性マージン及び検出力を上記のとおりとし、必要 COVID-19 イベント数 (初発) を 1,615 件、COVID-19 イベント発生率を 3/100 人・月、治験薬接種後 6 カ月の脱落率を 10% として算出)	最大 11,500 例 (rVE の仮定、有意水準、非劣性マージン及び検出力を上記のとおりとし、必要 COVID-19 イベント数 (初発) を 1,615 件、COVID-19 イベント発生率を 3/100 人・月、治験薬接種後 6 カ月の脱落率を 15% 以下として算出)	最大 33,574 例 (rVE の仮定、有意水準、非劣性マージン及び検出力を上記のとおりとし、必要 COVID-19 イベント数 (初発) を 2,087 件、COVID-19 イベント発生率を治験薬接種後 6 カ月は 1/100 人・月及び治験薬接種後 6~12 カ月は 1.25/100 人・月、治験薬接種後 12 カ月の脱落率を約 10% として算出)
主な解析時点	949~1,273 件の COVID-19 イベント (初発) が発生した時点	1,615 件の COVID-19 イベント (初発) が発生した時点	—	<中間解析 (パート 1 における解析)> 700 件の COVID-19 イベント (初発) が発生した時点以降 <主要解析 (パート 1 及び 2 の併合解析)> パート 1 の結果に基づき追加する参加者数別に事前に規定された時点

— : 変更なし

a) 改訂時点で 11,454 例が登録されていた。

b) rVE は有効性の重要な副次評価項目とされた。

免疫原性の主要評価項目とされた中和抗体価⁵⁶⁾ の GMR (本剤群/スパイクバックス群) 及び SRR⁵⁷⁾ の群間差 (本剤群—スパイクバックス群) の結果は表 20 のとおりであり、事前に規定された非劣性基準 (SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4/BA.5 に対する中和抗体価及び起源株に対する中和抗体価について、

⁵⁶⁾ シュードウイルスを用いた中和法より測定された。なお、定量可能範囲 (ID₅₀) は、起源株で 10~111,433、オミクロン株 BA.4/BA.5 で 103~28,571 であった。

⁵⁷⁾ ベースラインの抗体価が、①定量下限未満の場合には接種後に定量下限の 4 倍以上に上昇、②定量下限以上かつ定量下限の 4 倍未満の場合には接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇、③定量下限 4 倍以上の場合には接種後の抗体価が接種前の 2 倍以上に上昇することと定義された。

それぞれ、GMR の 95%CI の下限値が 0.667 を上回ること、かつ SRR の群間差について 95%CI の下限値が -10% を上回ることを満たした。

表 20 SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する中和抗体価 (P301 試験 (海外コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	オミクロン株 BA.4/BA.5		起源株	
	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクボックス (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクボックス (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)
ベースライン				
GMT [両側 95%CI ^{a)} b)	355.9 [324.8, 389.9]	346.1 [312.2, 383.7]	2140.0 [1954.7, 2342.8]	2151.9 [1950.5, 2374.2]
治験薬接種後 29 日目				
GMT [両側 95%CI ^{a)} b)	2346.2 [2158.0, 2550.9]	1753.8 [1607.0, 1914.0]	10657.6 [9960.2, 11403.9]	8576.5 [7990.4, 9205.6]
GLSM [両側 95%CI ^{c)}	2340.9 [2167.0, 2528.8]	1753.8 [1618.2, 1900.7]	10631.9 [9960.2, 11348.9]	8576.5 [8012.5, 9180.1]
GMR [両側 95%CI ^{c)}	1.335 [1.194, 1.492]		1.240 [1.128, 1.362]	
SRR [両側 95%CI ^{d)} (%)	79.9 [76.5, 83.0]	65.5 [61.4, 69.4]	83.6 [80.4, 86.4]	72.9 [69.0, 76.5]
SRR の群間差 [両側 95%CI ^{e)}	14.4 [9.3, 19.4]		10.7 [6.0, 15.4]	

a) 抗体価の対数変換値について t 分布を仮定して 95%CI を算出し、逆対数変換した。

b) 抗体価が定量下限未満の場合には 0.5×定量下限の値、定量上限超かつ実際の値が入手できない場合には定量上限の値が用いられた。

c) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 感染歴 (あり、なし)、年齢層 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上)、治験薬接種前の SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数 (0、1、2、3 回以上) 及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」) を共変数とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

d) Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

また、有効性の主要評価項目とされた rVE ($(1 - HR) \times 100$ 、 (%)) について、中間解析と位置付けられたパート 1 における解析 (データカットオフ日: 2024 年 1 月 31 日⁵⁸⁾) の結果は表 21 及び図 1 のとおりであり、事前に規定された非劣性基準 (スパイクボックス群に対する本剤群の rVE の α 調整済み CI の下限値が -10% (非劣性マージン 10%⁵⁹⁾) を上回ることを満たした。なお、パート 1 において事前に規定された非劣性基準を満たしたことから、パート 2 への参加者の登録は行わないこととされた。

表 21 パート 1 の解析時の COVID-19 イベントの発生状況及びスパイクボックス群に対する本剤群の rVE (P301 試験 (海外コホート) : 有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群	スパイクボックス (起源株+オミ クロン株 BA.4/BA.5) 群
例数	5,679	5,687
COVID-19 イベント発生数 (%)	560 (9.9)	617 (10.8)
rVE [両側 99.4%CI ^{a)} (%)	9.31 [-6.58, 22.83]	

a) 年齢 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。なお、当該中間解析時点における Information fraction は 56.4% であり、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて算出した片側有意水準は 0.0028 であったことから、両側 99.4%CI が算出された。

⁵⁸⁾ パート 1 解析は 700 件の COVID-19 イベントが発生した時点以降に実施可能な計画とされており、申請者は、目標例数の設定根拠とした COVID-19 イベント数 (2,087 件) の約 50% (約 1,044 件) 以上が認められた時点で実施することとした。

⁵⁹⁾ 海外規制当局により 10% とすることが推奨されたことを踏まえ設定された。

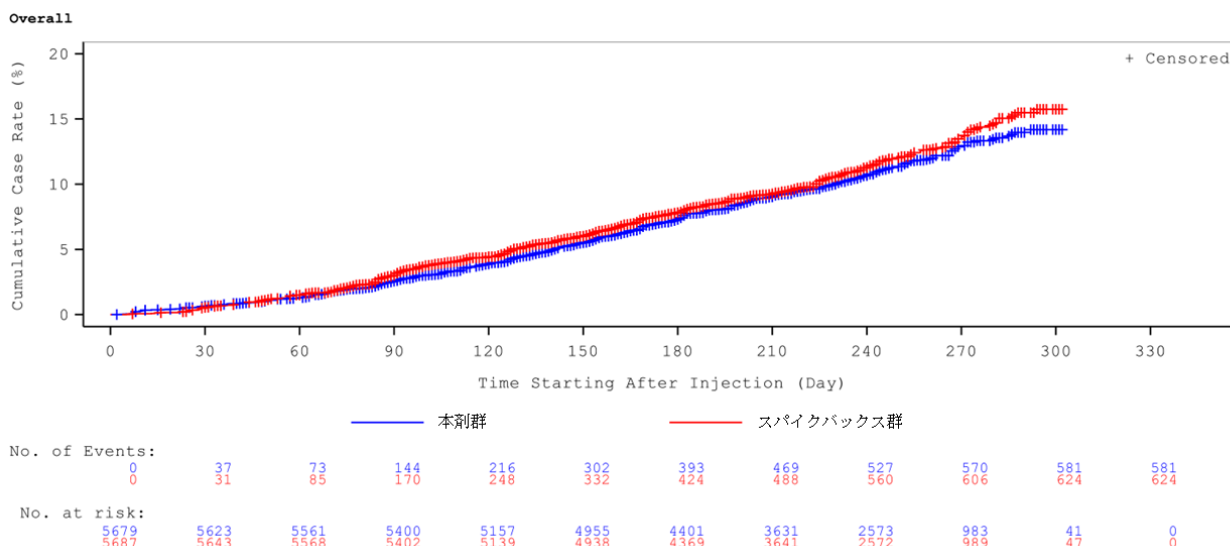


図1 治験薬接種日からデータカットオフ日までの COVID-19 イベントの累積発生率
(P301 試験 (海外コホート) : 有効性解析対象集団、パート1の解析 (2024年1月31日データカットオフ) 時点)

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後7日目までの局所性（疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及び注射部位側腋窩の腫脹・圧痛）及び全身性（発熱³⁷⁾、頭痛、疲労、全身の筋肉痛、複数の関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒）特定有害事象³⁸⁾
- 治験薬接種後28日目までの非特定有害事象³⁹⁾
- 治験薬接種日から試験終了日までの重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、診療を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象⁶⁰⁾

治験薬接種後7日目までの特定有害事象の発現状況は表22のとおりであった。

⁶⁰⁾ 無嗅覚・味覚消失、亜急性甲状腺炎、急性膵炎、虫垂炎、横紋筋融解症、急性呼吸窮迫症候群、凝固障害、急性心血管系損傷（心筋炎・心膜炎を含む）、急性腎障害、急性肝損傷、皮膚に関する所見、全身性炎症性症候群、血小板減少症、急性無菌性関節炎、神経疾患の新規発現又は悪化、アナフィラキシー、並びにその他の症候群（線維筋痛、起立性頻脈症候群、慢性疲労症候群、筋痛性脳脊髄炎、ウイルス感染後疲労症候群及び重症筋無力症）

表 22 治験薬接種後 7 日目までの特定有害事象 (P301 試験 (海外コホート) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (5,702 例)		スパイクバックス群 (5,706 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
局所性特定有害事象				
局所性特定有害事象全体	70.3 (4,007/5,701)	1.6 (92/5,701)	78.4 (4,473/5,705)	2.1 (122/5,705)
疼痛	68.5 (3,905/5,701)	1.1 (60/5,701)	77.5 (4,419/5,705)	1.3 (75/5,705)
注射部位側腋窩の腫脹・圧痛	19.7 (1,123/5,701)	0.3 (19/5,701)	18.4 (1,047/5,705)	0.3 (19/5,705)
腫脹・硬結	3.6 (206/5,701)	0.3 (16/5,701)	6.3 (359/5,705)	0.6 (32/5,705)
紅斑・発赤	2.2 (123/5,701)	0.2 (11/5,701)	3.9 (225/5,705)	0.4 (24/5,705)
全身性特定有害事象				
全身性特定有害事象全体	64.4 (3,672/5,702)	7.2 (408/5,702)	64.2 (3,664/5,706)	5.8 (330/5,706)
疲労	50.4 (2,876/5,701)	4.6 (263/5,701)	49.0 (2,798/5,705)	3.8 (219/5,705)
頭痛	44.2 (2,519/5,702)	2.6 (147/5,702)	41.2 (2,349/5,705)	2.1 (118/5,705)
全身の筋肉痛	38.2 (2,178/5,701)	3.6 (205/5,701)	37.0 (2,114/5,706)	2.6 (149/5,706)
複数の関節痛	29.7 (1,696/5,701)	2.1 (120/5,701)	27.6 (1,577/5,705)	1.6 (89/5,705)
悪寒	22.7 (1,293/5,701)	0.7 (42/5,701)	19.8 (1,127/5,705)	0.5 (31/5,705)
悪心・嘔吐	12.1 (691/5,701)	0.1 (6/5,701)	11.0 (625/5,706)	0.2 (10/5,706)
発熱	5.6 (317/5,697)	0.6 (33/5,697)	4.5 (254/5,699)	0.5 (29/5,699)

発現割合% (発現例数/解析例数)、MedDRA version 26.1

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応の発現状況は表 23 のとおりであった。重度の非特定有害事象は、本剤群で 13 例 (0.2%) (失神 2 例、肺炎、上気道感染、尿路性敗血症、卵巣癌、前立腺癌、アナフィラキシー反応、過敏症、回転性めまい、急性心筋梗塞、徐脈、胆嚢炎、胸痛及び拡張期血圧上昇各 1 例 (重複あり))、スパイクバックス群で 18 例 (0.3%) (肺炎、蜂巣炎、兎径部膿瘍、骨髓炎、痛風、坐骨神経痛、網膜裂孔、心房細動、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、変形性関節症、四肢痛、死亡⁶¹⁾、血圧上昇、収縮期血圧上昇、足関節部骨折、歯牙破折及び手首関節骨折各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本剤群のアナフィラキシー反応、失神及び拡張期血圧上昇各 1 例、スパイクバックス群の高血圧及び死亡各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、死亡以外の事象の転帰は回復であった。

表 23 治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応 (P301 試験 (海外コホート) : 安全性解析対象集団、全体及びいずれかの群で 0.3%以上)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (5,706 例)	スパイクバックス群 (5,711 例)	本剤群 (5,706 例)	スパイクバックス群 (5,711 例)
全体	12.3 (701)	11.9 (680)	0.8 (45)	0.9 (51)
上気道感染	1.4 (81)	1.5 (88)	0	0.02 (1)
口腔咽頭痛	0.4 (21)	0.4 (22)	0.02 (1)	0.02 (1)
関節痛	0.4 (20)	0.3 (16)	0	0.02 (1)
下痢	0.3 (18)	0.3 (17)	0.1 (6)	0.07 (4)
高血圧	0.3 (16)	0.4 (22)	0	0.02 (1)
背部痛	0.3 (16)	0.2 (14)	0	0
頭痛	0.3 (15)	0.4 (25)	0.02 (1)	0.02 (1)
尿路感染	0.2 (14)	0.3 (19)	0	0
咳嗽	0.2 (13)	0.4 (24)	0.04 (2)	0.02 (1)
上咽頭炎	0.2 (11)	0.3 (16)	0	0
鼻漏	0.1 (6)	0.3 (15)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.1

治験薬接種日からデータカットオフ日 (2024 年 2 月 23 日) までに、死亡は、本剤群で 5 例 (0.09%) (心停止 2 例、心筋断裂、呼吸不全及び死亡⁶²⁾ 各 1 例)、スパイクバックス群で 10 例 (0.2%) (死亡

⁶¹⁾ 基礎疾患として心疾患を有する 71 歳女性。スパイクバックスの接種後 7 日目に死亡し、死因は不明であった。

⁶²⁾ 基礎疾患として注意欠如・多動性障害を有する 11 歳男性。本剤接種後 248 日目に殺人により死亡した。

2例⁶¹⁾⁶³⁾、食道癌、心停止、肺塞栓症、胃腸出血、肝癌、心筋梗塞、各種物質毒性及び自殺既遂各1例)に認められ、スパイクバックス群の死亡1例⁶¹⁾以外は治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は、本剤群で156例(2.7%)、スパイクバックス群で151例(2.6%)に認められ、いずれかの群で0.05%以上に認められた重篤な有害事象は表24のとおりであった。重篤な副反応は、本剤群で2例(0.04%) (アナフィラキシー反応及び急性無菌性関節炎/少関節炎各1例)、スパイクバックス群で1例(0.02%) (死亡⁶¹⁾1例)に認められたものの、死亡以外の事象の転帰は、本剤群の少関節炎(未回復)を除き回復であった。

表24 治験薬接種日からデータカットオフ日までの重篤な有害事象
(P301試験(海外コホート):安全性解析対象集団、全体及びいずれかの群で0.05%以上)

事象名	本剤群 (5,706例)	スパイクバックス群 (5,711例)
	重篤な有害事象	重篤な有害事象
変形性関節症	0.1 (7)	0.05 (3)
肺炎	0.07 (4)	0.1 (6)
心筋梗塞	0.07 (4)	0.1 (6)
一過性脳虚血発作	0.07 (4)	0.05 (3)
うっ血性心不全	0.07 (4)	0.04 (2)
喘息	0.07 (4)	0.02 (1)
虫垂炎	0.07 (4)	0
肺塞栓症	0.05 (3)	0.05 (3)
胆嚢炎	0.05 (3)	0.05 (3)
急性心筋梗塞	0.05 (3)	0.04 (2)
狭心症	0.05 (3)	0.04 (2)
脱水	0.05 (3)	0.02 (1)
失神	0.05 (3)	0.02 (1)
急性腎障害	0.05 (3)	0.02 (1)
尿路性敗血症	0.05 (3)	0
非心臓性胸痛	0.05 (3)	0
転倒	0.05 (3)	0
心房細動	0.04 (2)	0.1 (6)
蜂巣炎	0.02 (1)	0.05 (3)
悪性黒色腫	0.02 (1)	0.05 (3)
憩室炎	0	0.09 (5)
骨髄炎	0	0.05 (3)
深部静脈血栓症	0	0.05 (3)
胃腸出血	0	0.05 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.1

治験薬接種日からデータカットオフ日(2024年2月23日)までに、治験中止に至った有害事象は、本剤群で8例(0.1%)、スパイクバックス群で12例(0.2%)に認められた。死亡以外で治験中止に至った有害事象は、本剤群で3例(遠隔転移を伴う胃癌、真性多血症及び自殺企図各1例)、スパイクバックス群で2例(食道癌及び膵癌第4期各1例)に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁶³⁾ 基礎疾患としてうつ病を有する1■歳女性。スパイクバックスの接種後248日目に殺人により死亡した。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : P301 試験 (日本コホート) 、実施期間 : 2024 年 3 月 ~ 2025 年 4 月 (データカットオフ日 : 2024 年 5 月 2 日))

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある⁵⁰⁾ 12 歳以上の健康人 (目標例数 : 692 例⁶⁴⁾ (各群 346 例)) を対象に、本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化⁶⁵⁾ 観察者盲検³⁶⁾ 並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 (オミクロン株 XBB.1.5) 10 µg 又はスパイクボックス (オミクロン株 XBB.1.5) 50 µg を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 692 例 (本剤群 344 例、スパイクボックス群 348 例) のうち、同意を撤回した 3 例 (本剤群 1 例、スパイクボックス群 2 例) を除き、治験薬が接種された 689 例 (本剤群 343 例、スパイクボックス群 346 例) が FAS とされ、安全性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、割り付けられた治験薬が接種され、免疫原性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、事前に規定された期間内に採血された検体を用いた評価可能な中和抗体価データがある 668 例 (本剤群 334 例、スパイクボックス群 334 例)⁶⁶⁾ が免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種後 29 日目における SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価の GMR (本剤群 / スパイクボックス群) とされ、GMR の両側 95%CI 下限値が 0.667 を上回った場合に本剤群のスパイクボックス群に対する免疫原性の非劣性が示されたと判断することとされた。

免疫原性について、治験薬接種後 29 日目における SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価⁶⁷⁾ の GMR は表 25 のとおりであり、事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 25 SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価 (P301 試験 (日本コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	スパイクボックス (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)
ベースライン		
GMT [両側 95%CI] ^{a)} b)	115.9 [99.8, 134.6]	133.8 [114.9, 155.9]
治験薬接種後 29 日目		
GMT [両側 95%CI] ^{a)} b)	1726.4 [1523.1, 1957.0]	1510.1 [1333.5, 1710.0]
GLSM [両側 95%CI] ^{c)}	1757.2 [1580.1, 1954.3]	1470.4 [1322.4, 1635.0]
GMR [両側 95%CI] ^{c)}	1.195 [1.028, 1.389]	

a) 抗体価の対数変換値について t 分布を仮定して 95%CI を算出し、逆対数変換した。

b) 抗体価が定量下限未満の場合には 0.5 × 定量下限の値、定量上限超かつ実際の値が入手できない場合には定量上限の値が用いられた。

c) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 の感染歴 (あり、なし)、年齢層 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上)、治験薬接種前の SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数 (0、1、2、3 回以上) 及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン 及び mRNA 以外のワクチン」) を共変数とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされた。

⁶⁴⁾ 免疫原性の主要評価項目について、治験薬接種後 29 日目におけるスパイクボックス群に対する本剤群の真の GMR を 1、抗体価の自然対数変換値の標準偏差を 1.8 と仮定し、GMR の非劣性マージン 1.5 (非劣性限界値は 0.667)、有意水準両側 0.05 のもとでスパイクボックス群に対する本剤群の非劣性を検証するための検出力を約 80% 確保するために必要な例数は 622 例 (各群 311 例) と算出された。脱落割合を約 10% と想定し、目標例数は 692 例 (各群 346 例) とされた。

⁶⁵⁾ 各群に 1 : 1 の比で割り付けられた。年齢 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上) で層別化され、12~17 歳及び 65 歳以上の者がそれぞれ全体の 20% を占めるよう組み入れることとされた。

⁶⁶⁾ 該当する治験実施計画書からの重大な逸脱があった 1 例 (本剤群) 及び該当する中和抗体価データがない 20 例 (本剤群 9 例、スパイクボックス群 11 例) が除外された。

⁶⁷⁾ シュードウイルスを用いた中和法より測定された。なお、定量可能範囲 (ID₅₀) は 38~6,960 であった。

- 治験薬接種後 7 日目までの局所性（疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及び注射部位側腋窩の腫脹・圧痛）及び全身性（発熱³⁷⁾、頭痛、疲労、全身の筋肉痛、複数の関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒）特定有害事象³⁸⁾
- 治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象³⁹⁾
- 治験薬接種日から試験終了日までの重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、診療を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象⁶⁰⁾

治験薬接種後 7 日目までの特定有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 治験薬接種後 7 日目までの特定有害事象 (P301 試験 (日本コホート) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (343 例)		スパイクバックス群 (346 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
局所性特定有害事象				
局所性特定有害事象全体	86.3 (296)	2.9 (10)	95.1 (329)	6.6 (23)
疼痛	84.8 (291)	1.2 (4)	94.5 (327)	3.8 (13)
注射部位側腋窩の腫脹・圧痛	24.5 (84)	0.3 (1)	26.0 (90)	0.3 (1)
腫脹・硬結	9.3 (32)	1.5 (5)	14.7 (51)	2.0 (7)
紅斑・発赤	3.8 (13)	0.3 (1)	11.0 (38)	1.4 (5)
全身性特定有害事象				
全身性特定有害事象全体	59.8 (205)	5.2 (18)	76.9 (266)	8.7 (30)
疲労	51.0 (175)	3.5 (12)	63.6 (220)	3.2 (11)
頭痛	42.6 (146)	1.7 (6)	56.1 (194)	4.0 (14)
全身の筋肉痛	35.0 (120)	1.7 (6)	39.9 (138)	2.0 (7)
複数の関節痛	31.8 (109)	1.5 (5)	36.1 (125)	2.3 (8)
悪寒	21.0 (72)	1.2 (4)	31.5 (109)	1.4 (5)
悪心・嘔吐	7.9 (27)	0	9.0 (31)	0
発熱	7.0 (24)	0.6 (2)	12.7 (44)	1.7 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.1

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応は、本剤群で 7.0% (24/343 例) 及び 0.9% (3/343 例)、スパイクバックス群で 6.9% (24/346 例) 及び 0.6% (2/346 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は上咽頭炎 (本剤群で 4 例、スパイクバックス群で 9 例)、咳嗽 (本剤群で 2 例、スパイクバックス群で 0 例) 及び蕁麻疹 (本剤群で 2 例、スパイクバックス群で 0 例) であり、このうち蕁麻疹 (本剤群で 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。重度の非特定有害事象は認められなかった。

治験薬接種日からデータカットオフ日までの死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

P301 試験 (海外コホート) について、計画時点において初回免疫が一定程度完了していた⁶⁸⁾ こと及びスパイクバックスを 12 歳以上は単一の用法・用量で開発していたことを踏まえ、SARS-CoV-2 ワクチン

⁶⁸⁾ 米国 67.4% (2023 年 2 月 26 日時点)、カナダ 81.8% (2023 年 1 月 25 日時点)、英国 74.4% (2022 年 9 月 4 日時点)、Share of people who completed the initial COVID-19 vaccination protocol (<https://ourworldindata.org/grapher/share-people-fully-vaccinated-covid>) (最終確認日: 2026 年 1 月 31 日)

の接種歴のある 12 歳以上の健康人を対象に、本剤の有効性（発症予防効果）、免疫原性及び安全性の検討を目的として実施した。また、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬審発 0327 第 4 号）及び SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価が COVID-19 の発症予防効果と相関を示すことが徐々に明らかになってきていること（Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11 等）を踏まえ、P301 試験（海外コホート）の成績を利用するために、当該試験と同様に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 12 歳以上の健康人を対象に、本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的とした P301 試験（日本コホート）を実施した。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

① P301 試験（海外コホート）における rVE について

P301 試験（海外コホート）において、有効性の主要評価項目として治験薬接種後 15 日目以降における COVID-19 発症に関する rVE を設定し、COVID-19 発症の定義は CDC の定義（CDC の症状リスト⁵⁵⁾のうち 1 つ以上を呈し、鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性）を用いた。P301 試験（海外コホート）の結果、当該 rVE について、スパイクバックス群に対する本剤群の非劣性が検証された（7.3.1 項参照）。

また、当該 rVE の副次的解析として、(i) 無作為化された全例の追跡調査期間が 6 カ月以上となった時点でデータカットオフした解析（データカットオフ日：2024 年 2 月 23 日）及び (ii) パート 1 における主要な解析と同一のカットオフデータを用いて、より明らかな症状を呈した者⁶⁹⁾のみを COVID-19 イベント発生者と定義した解析（データカットオフ日：2024 年 1 月 31 日）を行った。上記 (i) の解析結果は表 27 及び図 2、上記 (ii) の解析結果は表 28 及び図 3 のとおりであり、主要な解析結果と同様の傾向が認められた。

表 27 COVID-19 イベントの発生状況及びスパイクバックス群に対する本剤群の rVE
(P301 試験（海外コホート）：有効性解析対象集団、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

	本剤（起源株＋オミクロン株 BA.4/BA.5）群	スパイクバックス（起源株＋オミ クロン株 BA.4/BA.5）群
例数	5,679	5,687
COVID-19 イベント発生数（割合％）	613 (10.8)	661 (11.6)
rVE [両側 95%CI] ^{a)} (％)	7.34 [-3.43, 16.98]	

a) 年齢（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁶⁹⁾ 鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性、かつ当該陽性判定後 14 日以内に以下のいずれかが認められた者と定義された。

- 発熱（38℃以上）、悪寒、筋肉痛・身体の痛み（運動によるものを除く）、頭痛、咽頭痛、又は新たな味覚若しくは嗅覚の喪失のうち 2 つ以上
- 咳嗽、息切れ若しくは呼吸困難のうち 1 つ以上、又は臨床的若しくは放射線検査により確認された肺炎

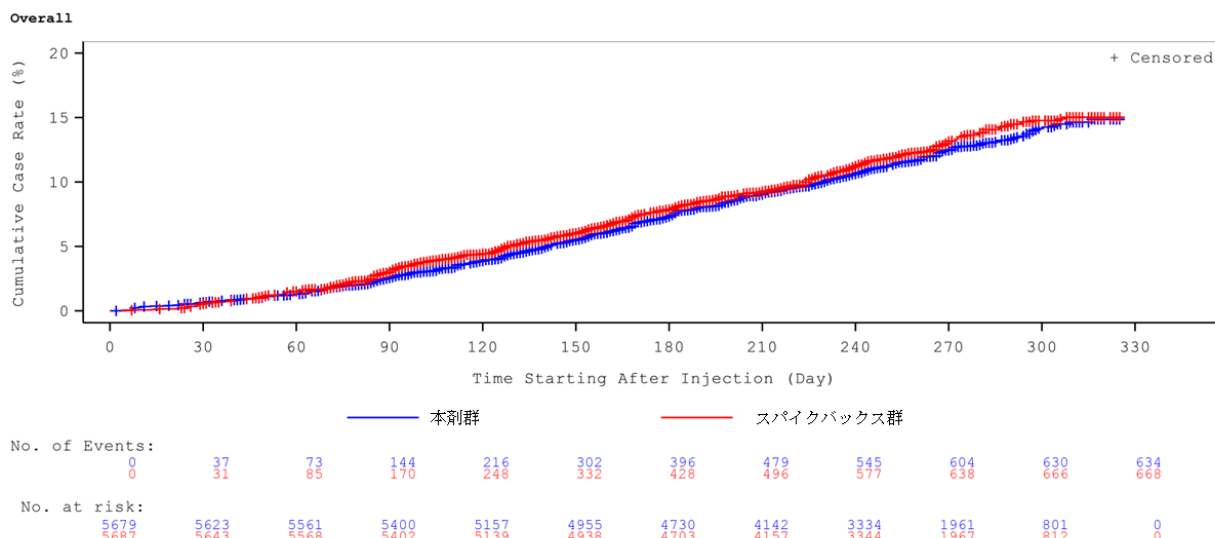


図2 治験薬接種日からデータカットオフ日までの COVID-19 イベントの累積発生率 (P301 試験 (海外コホート) : 有効性解析対象集団、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

表 28 副次的な定義に基づく COVID-19 イベントの発生状況及びスパイクバックス群に対する本剤群の rVE (P301 試験 (海外コホート) : 有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群	スパイクバックス (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群
例数	5,679	5,687
COVID-19 イベント発生数 (割合%)	498 (8.8)	556 (9.8)
rVE [両側 95%CI] ^{a)} (%)	10.50 [-1.01, 20.69]	

a) 年齢 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

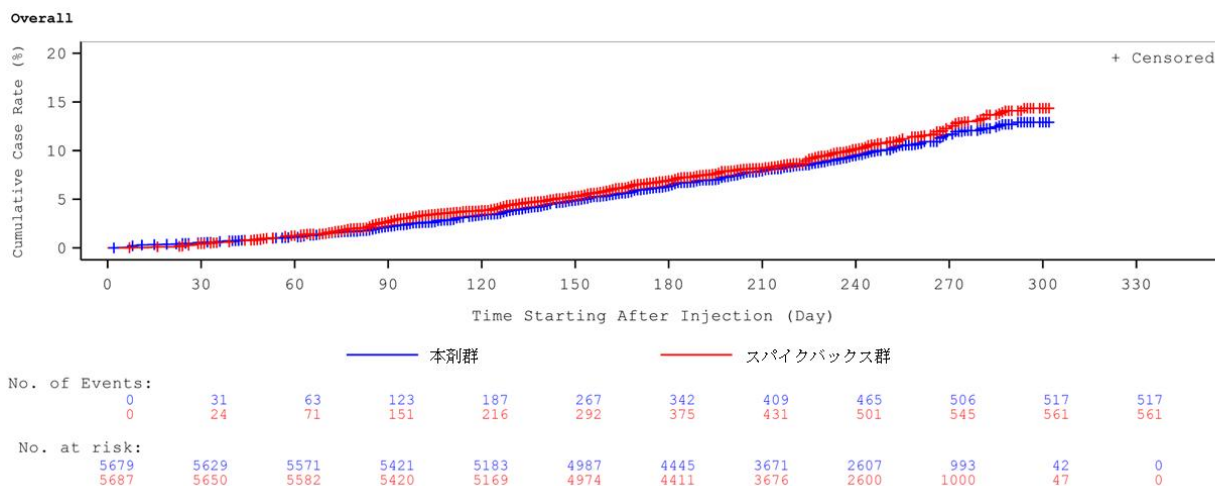


図3 治験薬接種日からデータカットオフ日までの副次的な定義に基づく COVID-19 イベントの累積発生率 (P301 試験 (海外コホート) : 有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

rVE に関する主な部分集団別の解析結果は表 29 のとおりであり、部分集団解析であることから結果の解釈には限界があるものの、年齢が 12~17 歳の集団では全集団と点推定値が大きく異なる傾向が認められた。P301 試験 (海外コホート) における COVID-19 イベント発生に影響を及ぼす可能性がある背景

因子⁷⁰⁾について、年齢別の各部分集団内の接種群間において分布の不均衡は認められず、当該傾向が認められた要因は明らかになっていない。また、12～17歳の集団では18～64歳の集団及び65歳以上の集団と比較して参加者数及びCOVID-19イベント発生数が少なかったことも踏まえると、結果の解釈には限界がある。しかしながら、P301試験（海外コホート）における免疫原性の結果について12～17歳の集団でも接種群間で明確な差異は認められなかったこと（表31及び表32）等を踏まえると、12～17歳の者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

表29 部分集団別のCOVID-19イベントの発生状況及びスパイクバックス群に対する本剤群のrVE（P301試験（海外コホート）：有効性解析対象集団、2024年1月31日データカットオフ）

		本剤 (起源株+オミクロン 株 BA.4/BA.5) 群 (5,679 例)		スパイクバックス (起源株+オミクロン 株 BA.4/BA.5) 群 (5,687 例)		rVE [両側 95%CI] ^{a)} (%)
		例数	COVID-19 イ ベント発生数 (割合%)	例数	COVID-19 イ ベント発生数 (割合%)	
性	男性	2,573	220 (8.6)	2,620	247 (9.4)	9.90 [-8.06, 24.87]
	女性	3,106	340 (10.9)	3,067	370 (12.1)	9.14 [-5.28, 21.58]
年齢	12～17 歳	491	29 (5.9)	490	23 (4.7)	-29.17 [-123.27, 25.27]
	18～64 歳	3,558	382 (10.7)	3,562	422 (11.8)	9.66 [-3.75, 21.34]
	65 歳以上	1,630	149 (9.1)	1,635	172 (10.5)	13.54 [-7.67, 30.57]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴	なし	1,401	195 (13.9)	1,366	232 (17.0)	18.88 [1.85, 32.95]
	あり	4,186	350 (8.4)	4,254	380 (8.9)	6.53 [-8.09, 19.16]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの 追加接種回数	1 回	2,120	176 (8.3)	2,129	163 (7.7)	-8.77 [-34.60, 12.11]
	2 回	1,881	198 (10.5)	1,899	245 (12.9)	19.00 [2.31, 32.84]
	3 回以上	1,448	177 (12.2)	1,467	202 (13.8)	11.59 [-8.19, 27.75]
直近に接種した SARS- CoV-2 ワクチンの種類	起源株 ワクチン	2,591	208 (8.0)	2,611	220 (8.4)	4.07 [-15.96, 20.63]
	オミクロン株 ワクチン	2,871	329 (11.5)	2,884	381 (13.2)	14.68 [1.12, 26.39]
直近の SARS-CoV-2 ワ クチン接種から治験薬 接種までの期間 ^{b)}	7.66 カ月未満	1,444	173 (12.0)	1,367	176 (12.9)	8.51 [-12.85, 25.83]
	7.66 以上 9.82 カ月未満	1,402	151 (10.8)	1,465	195 (13.3)	17.86 [-1.58, 33.59]
	9.82 以上 16.82 カ月未満	1,371	125 (9.1)	1,456	132 (9.1)	-0.46 [-28.32, 21.35]
	16.82 カ月以上	1,460	111 (7.6)	1,399	114 (8.1)	7.13 [-20.62, 28.50]

a) 年齢 (12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 四分位で分割

② P301 試験（海外コホート）における免疫原性について

P301 試験（海外コホート）において、免疫原性の主要評価項目として治験薬接種後 29 日目における中和抗体価の GMR 及び SRR の群間差を設定した。P301 試験（海外コホート）の結果、当該中和抗体価の GMR 及び SRR の群間差について、スパイクバックス群に対する本剤群の非劣性を評価するために事前に設定された基準を満たした（7.3.1 項参照）。

また、当該 SRR の群間差について、副次的な定義（接種前の抗体価が定量下限未満の場合は接種後に抗体価が定量下限の 4 倍以上に上昇、又は接種前の抗体価が定量下限以上の場合は接種前から接種後で抗体価が 4 倍以上に上昇）を用いた副次的解析の結果は表 30 のとおりであり、主要な解析結果と同様の傾向が認められた。

⁷⁰⁾ 年齢、ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴、ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数、直近に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの期間、及び CDC による COVID-19 重症化のリスク因子 (<https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html> (2025 年 6 月 12 日時点)) を参考に選択した背景因子 (喘息、脳血管疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患 (肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎)、慢性肺疾患 (気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、肺塞栓症、肺高血圧症)、嚢胞性線維症、1 型糖尿病、2 型糖尿病、障害 (注意欠如・多動性障害、自閉症スペクトラム障害、脳性麻痺等)、HIV、心疾患、精神疾患 (気分障害、うつ病、統合失調症スペクトラム障害)、神経疾患 (認知症、パーキンソン病)、肥満 (体格指数 (BMI) : 30 kg/m² 以上)、身体的活動不足、原発性免疫不全症、喫煙、固形臓器移植、造血幹細胞移植、結核) の有無

表 30 SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する副次的な定義による SRR
(P301 試験 (海外コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	オミクロン株 BA.4/BA.5		起源株	
	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクバック (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)	本剤 (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクバック (起源株+オミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)
治験薬接種後 29 日目の SRR [両側 95%CI ^{a)}] (%)	64.3 [60.3, 68.0]	46.8 [42.7, 51.0]	53.0 [49.0, 57.0]	42.4 [38.3, 46.6]
治験薬接種後 29 日目の SRR の群間差 [両側 95%CI ^{b)}] (%)	17.4 [11.8, 22.9]		10.5 [4.9, 16.2]	

a) Clopper-Pearson 法に基づき算出

b) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

免疫原性の主要評価項目に関する主な部分集団別の解析結果は表 31 及び表 32 のとおりであり、部分集団解析であることから結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団においても全集団と明確な差異は認められなかった。

表 31 部分集団別の SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する中和抗体価 (GMR)
(P301 試験 (海外コホート) : 免疫原性解析対象集団)

		オミクロン株 BA.4/BA.5			起源株		
		本剤 (起源株+オミ クロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクバック (起源株+オ ミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)	治験薬接種後 29 日目の GMR [両側 95%CI ^{a)}]	本剤 (起源株+オミ クロン株 BA.4/BA.5) 群 (621 例)	スパイクバック (起源株+オ ミクロン株 BA.4/BA.5) 群 (568 例)	治験薬接種後 29 日目の GMR [両側 95%CI ^{a)}]
性							
例数	男性	281 例	258 例	1.469 [1.240, 1.741]	281 例	258 例	1.332 [1.150, 1.544]
	女性	340 例	310 例	1.233 [1.065, 1.429]	340 例	310 例	1.168 [1.035, 1.319]
年齢							
例数	12~17 歳	91 例	93 例	1.048 [0.839, 1.309]	91 例	93 例	1.098 [0.920, 1.309]
	18~64 歳	378 例	316 例	1.277 [1.100, 1.482]	378 例	316 例	1.180 [1.040, 1.339]
	65 歳以上	152 例	159 例	1.763 [1.401, 2.219]	152 例	159 例	1.534 [1.259, 1.871]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴							
例数	あり	487 例	434 例	1.242 [1.106, 1.395]	489 例	433 例	1.171 [1.059, 1.294]
	なし	132 例	134 例	1.566 [1.169, 2.099]	132 例	134 例	1.455 [1.148, 1.844]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数							
例数	1 回	263 例	236 例	1.260 [1.052, 1.509]	263 例	236 例	1.110 [0.953, 1.291]
	2 回	186 例	178 例	1.358 [1.118, 1.651]	186 例	178 例	1.297 [1.088, 1.546]
	3 回以上	141 例	124 例	1.499 [1.183, 1.899]	141 例	124 例	1.406 [1.170, 1.689]
直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類							
例数	起源株ワクチン	316 例	297 例	1.237 [1.054, 1.451]	316 例	297 例	1.151 [1.008, 1.315]
	オミクロン株ワクチン	285 例	256 例	1.435 [1.224, 1.683]	285 例	256 例	1.348 [1.178, 1.543]
直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの期間 ^{b)}							
例数	7.66 カ月未満	204 例	165 例	1.307 [1.081, 1.580]	204 例	165 例	1.256 [1.069, 1.475]
	7.66 以上 9.82 カ月未満	102 例	102 例	1.672 [1.267, 2.205]	102 例	102 例	1.485 [1.151, 1.916]
	9.82 以上 16.82 カ月未 満	163 例	153 例	1.112 [0.890, 1.390]	163 例	153 例	1.064 [0.890, 1.272]
	16.82 カ月以上	152 例	148 例	1.488 [1.187, 1.865]	152 例	148 例	1.311 [1.089, 1.578]

- a) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 の感染歴（あり、なし）、年齢層（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）、治験薬接種前の SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数（0、1、2、3 回以上）及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類（「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」）を共変量とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。なお、上記の共変量のうち、解析する部分集団の定義に含まれる因子は、当該部分集団解析のモデルの共変量から除外した。
- b) 四分位で分割

表 32 部分集団別の SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4/BA.5 及び起源株に対する中和抗体価（SRR）
（P301 試験（海外コホート）：免疫原性解析対象集団）

	オミクロン株 BA.4/BA.5			起源株			
	本剤 （起源株+オミ クロン株 BA.4/BA.5）群 （621 例）	スパイクバック ス（起源株+オ ミクロン株 BA.4/BA.5）群 （568 例）	治験薬接種後 29 日目の SRR の群 間差 〔両側 95%CI ^{b)} 〕 （%）	本剤 （起源株+オミ クロン株 BA.4/BA.5）群 （621 例）	スパイクバック ス（起源株+オ ミクロン株 BA.4/BA.5）群 （568 例）	治験薬接種後 29 日目の SRR の群 間差 〔両側 95%CI ^{b)} 〕（%）	
性							
例数	男性	281 例	258 例	16.9 [9.3, 24.4]	281 例	258 例	12.0 [4.9, 19.1]
	女性	340 例	310 例	12.3 [5.5, 19.0]	340 例	310 例	9.6 [3.4, 15.9]
年齢							
例数	12～17 歳	91 例	93 例	7.3 [−3.4, 18.0]	91 例	93 例	11.5 [−0.1, 23.1]
	18～64 歳	378 例	316 例	16.0 [9.3, 22.7]	378 例	316 例	7.1 [1.1, 13.2]
	65 歳以上	152 例	159 例	15.3 [4.9, 25.3]	152 例	159 例	17.5 [8.0, 26.9]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴							
例数	あり	487 例	434 例	13.2 [7.6, 18.8]	489 例	433 例	13.6 [8.1, 19.1]
	なし	132 例	134 例	17.6 [6.4, 28.4]	132 例	134 例	1.3 [−7.5, 10.0]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数							
例数	1 回	263 例	236 例	13.6 [6.4, 20.8]	263 例	236 例	6.5 [0.1, 13.1]
	2 回	186 例	178 例	17.4 [7.8, 26.8]	186 例	178 例	17.1 [8.1, 26.0]
	3 回以上	141 例	124 例	15.1 [3.6, 26.3]	141 例	124 例	13.7 [2.6, 24.6]
直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類							
例数	起源株ワクチン	316 例	297 例	11.7 [5.3, 18.2]	316 例	297 例	5.5 [−0.2, 11.3]
	オミクロン株ワクチン	285 例	256 例	17.0 [9.0, 24.9]	285 例	256 例	16.9 [9.2, 24.5]
直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの期間 ^{b)}							
例数	7.66 カ月未満	204 例	165 例	17.6 [7.7, 27.3]	204 例	165 例	19.9 [10.3, 29.3]
	7.66 以上 9.82 カ月未満	102 例	102 例	16.7 [3.9, 29.0]	102 例	102 例	7.8 [−4.2, 19.7]
	9.82 以上 16.82 カ月未満	163 例	153 例	8.9 [0, 17.9]	163 例	153 例	12.5 [4.2, 21.0]
	16.82 カ月以上	152 例	148 例	16.5 [7.7, 25.4]	152 例	148 例	1.6 [−5.7, 9.1]

a) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

b) 四分位で分割

③ P301 試験（日本コホート）における免疫原性について

P301 試験（日本コホート）において、免疫原性の主要評価項目として治験薬接種後 29 日目における中和抗体価の GMR を設定した。P301 試験（日本コホート）の結果、当該中和抗体価の GMR について、スパイクバックス群に対する本剤群の非劣性が検証された（7.3.2 項参照）。

免疫原性の主要評価項目に関する主な部分集団別の解析結果は表 33 のとおりであり、部分集団解析であることから結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団においても全集団と明確な差異は認められなかった。

表 33 部分集団別の SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する中和抗体価 (P301 試験 (日本コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	スパイクバックス (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	治験薬接種後 29 日目の GMR [両側 95%CI ^{a)}]
性			
男性	217 例	217 例	1.097 [0.907, 1.327]
女性	117 例	117 例	1.402 [1.099, 1.790]
年齢			
12~17 歳	70 例	68 例	1.199 [0.913, 1.575]
18~64 歳	195 例	197 例	1.181 [0.966, 1.443]
65 歳以上	69 例	69 例	1.278 [0.874, 1.871]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴			
あり	225 例	240 例	1.274 [1.093, 1.485]
なし	109 例	94 例	1.047 [0.735, 1.489]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数			
1 回	130 例	107 例	0.999 [0.774, 1.289]
2 回	133 例	144 例	1.206 [0.961, 1.513]
3 回以上	53 例	60 例	1.486 [0.989, 2.232]
直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類			
起源株ワクチン	113 例	107 例	0.951 [0.737, 1.227]
オミクロン株ワクチン	211 例	217 例	1.369 [1.133, 1.654]
直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの期間 ^{b)}			
15.44 カ月未満	71 例	93 例	1.314 [0.963, 1.793]
15.44 以上 16.72 カ月未満	86 例	82 例	1.328 [0.978, 1.803]
16.72 以上 21.29 カ月未満	90 例	78 例	1.298 [0.948, 1.777]
21.29 カ月以上	87 例	81 例	0.969 [0.728, 1.291]

a) 抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を固定効果とし、治験薬接種前の SARS-CoV-2 の感染歴 (あり、なし)、年齢層 (12~17 歳、18~64 歳、65 歳以上)、治験薬接種前の SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数 (0、1、2、3 回以上) 及び直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類 (「オミクロン株 2 価の mRNA ワクチン」、「起源株の mRNA ワクチン及び mRNA 以外のワクチン」) を共変数とした共分散分析により推定し、逆対数変換した。なお、上記の共変数のうち、解析する部分集団の定義に含まれる因子は、当該部分集団解析のモデルの共変数から除外した。

b) 四分位ごとの部分集団

また、副次評価項目とされた SRR について、P301 試験 (海外コホート) の主要評価項目と同一の定義 (7.3.1 項参照) 及び副次的な解析と同一の定義 (本項①参照) を用いて評価した結果は表 34 のとおりであり、スパイクバックス群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。

表 34 SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する SRR (P301 試験 (日本コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	スパイクバックス (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)
P301 試験 (海外コホート) の主要評価項目と同一の定義 ^{a)}		
治験薬接種後 29 日目の SRR [両側 95%CI ^{b)} (%)	92.2 [88.8, 94.9]	86.8 [82.7, 90.3]
治験薬接種後 29 日目の SRR の群間差 [両側 95%CI ^{c)} (%)	5.4 [0.8, 10.2]	
P301 試験 (海外コホート) の副次的な解析と同一の定義 ^{d)}		
治験薬接種後 29 日目の SRR [両側 95%CI ^{b)} (%)	83.2 [78.8, 87.1]	75.7 [70.8, 80.2]
治験薬接種後 29 日目の SRR の群間差 [両側 95%CI ^{c)} (%)	7.5 [1.4, 13.6]	

a) ベースラインの抗体価が、①定量下限未満の場合には接種後に定量下限の 4 倍以上に上昇、②定量下限以上かつ定量下限の 4 倍未満の場合には接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇、③定量下限 4 倍以上の場合には接種後の抗体価が接種前の 2 倍以上に上昇することと定義された。

b) Clopper-Pearson 法に基づき算出

c) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

d) 接種前の抗体価が定量下限未満の場合には接種後に抗体価が定量下限の 4 倍以上に上昇、又は接種前の抗体価が定量下限以上の場合には接種前から接種後で抗体価が 4 倍以上に上昇することと定義された。

副次評価項目とされた SRR に関する主な部分集団別の解析結果は表 34 のとおりであり、部分集団解析であることから結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団においても全集団と明確な差異は認められなかった。

表 35 部分集団別の SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 に対する SRR (P301 試験 (日本コホート) : 免疫原性解析対象集団)

	本剤 (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	スパイクバックス (オミクロン株 XBB.1.5) 群 (334 例)	治験薬接種後 29 日目の SRR の群間差 〔両側 95%CI ^{a)} 〕 (%)
性			
男性	217 例	217 例	7.4 [1.3, 13.7]
女性	117 例	117 例	1.7 [-5.5, 9.1]
年齢			
12~17 歳	70 例	68 例	4.5 [-2.5, 13.0]
18~64 歳	195 例	197 例	5.0 [-1.2, 11.3]
65 歳以上	69 例	69 例	7.2 [-5.4, 20.0]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 感染歴			
あり	225 例	240 例	5.1 [0.3, 10.1]
なし	109 例	94 例	7.5 [-3.0, 18.4]
ベースラインにおける SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種回数			
1 回	130 例	107 例	-0.4 [-7.1, 6.8]
2 回	133 例	144 例	6.3 [-1.3, 14.0]
3 回以上	53 例	60 例	13.7 [-0.8, 27.8]
直前に接種した SARS-CoV-2 ワクチンの種類			
起源株ワクチン	113 例	107 例	-3.2 [-11.0, 4.4]
オミクロン株ワクチン	211 例	217 例	9.5 [3.4, 15.8]
直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種から治験薬接種までの期間 ^{b)}			
15.44 カ月未満	71 例	93 例	5.1 [-4.1, 14.0]
15.44 以上 16.72 カ月未満	86 例	82 例	19.9 [8.9, 31.3]
16.72 以上 21.29 カ月未満	90 例	78 例	-2.1 [-11.7, 7.7]
21.29 カ月以上	87 例	81 例	-0.7 [-9.0, 7.7]

a) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

b) 四分位ごとの部分集団

なお、P301 試験 (海外コホート) 及び P301 試験 (日本コホート) において細胞性免疫応答は検討されなかったものの、当該試験と同様の用法・用量で P201 試験において探索的に検討された結果⁷¹⁾ は表 36 のとおりであり、本剤接種により S1 (起源株) 特異的 CD4 及び CD8 陽性 T 細胞の割合の上昇が認められた。

表 36 CD4 及び CD8 陽性 T 細胞における S1 (起源株) 特異的 T 細胞の割合 (P201 試験 : 細胞性免疫解析対象集団^{a)})

	本剤 (起源株) 10 µg 群 (29 例)		本剤 (起源株+ベータ 株) 10 µg 群 (25 例)		本剤 (オミクロン株 BA.1) 10 µg 群 (27 例)		スパイクバックス (起源 株) 50 µg 群 (21 例)	
	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
S1 (起源株) 特異的 CD4 陽性 T 細胞 ^{b)}								
ベースライン	27	0.18±0.19	24	0.17±0.28	27	0.23±0.35	21	0.21±0.26
治験薬接種後 29 日目	25	0.25±0.17	20	0.25±0.36	27	0.28±0.40	19	0.17±0.10
治験薬接種後 181 日目	29	0.25±0.30	25	0.19±0.27	26	0.20±0.27	19	0.17±0.13
治験薬接種後 366 日目	26	0.27±0.31	20	0.17±0.18	19	0.27±0.39	13	0.22±0.30
S1 (起源株) 特異的 CD8 陽性 T 細胞 ^{c)}								
ベースライン	27	0.05±0.12	23	0.01±0.02	27	0.03±0.05	21	0.04±0.07
治験薬接種後 29 日目	25	0.17±0.33	19	0.04±0.07	27	0.05±0.07	19	0.08±0.11
治験薬接種後 181 日目	29	0.16±0.24	24	0.04±0.08	26	0.05±0.13	19	0.17±0.28
治験薬接種後 366 日目	26	0.15±0.25	19	0.06±0.11	19	0.06±0.09	13	0.16±0.20

割合%

a) 各群について、ベースラインの SARS-CoV-2 感染状況 (陰性 : 陽性=2 : 1) で層別化し無作為に抽出された 30 例のうち、各測定時点で評価可能な検体量が得られていた集団

b) S1 (起源株) ペプチドプールに対して IFN-γ、TNF-α 及び IL-2 のうちの 1 つ以上のサイトカイン及び CD154 (CD40L) を発現する CD4 陽性 T 細胞

c) S1 (起源株) ペプチドプールに対して IFN-γ、TNF-α 及び IL-2 のうちの 1 つ以上のサイトカインを発現する CD8 陽性 T 細胞

以上の①~③の検討を踏まえ、P301 試験 (海外コホート) において有効性の主要評価項目とされた rVE についてスパイクバックス群に対する本剤群の非劣性が検証されたこと等から、SARS-CoV-2 ワクチン

71) 末梢血から分離した単核球を用いた細胞内サイトカイン染色法により測定された。

の接種歴のある 12 歳以上の者に対する本剤の有効性は示され、また、P301 試験（海外コホート）及び P301 試験（日本コホート）のいずれにおいても免疫原性の主要評価項目についてスパイクバックス群に対する本剤群の非劣性が検証されたこと等から、P301 試験（海外コホート）において示された本剤の有効性は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 12 歳以上の日本人においても期待できると考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性の持続性について

申請者は、本剤の有効性の持続性について、以下のように説明している。

P201 試験において、治験薬接種後 29、91、181 及び 366 日目における中和抗体価の結果は表 37 のとおりであった。

表 37 SARS-CoV-2 起源株及びオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価（P201 試験のパート A 及び B：免疫原性解析対象集団）

	起源株			オミクロン株 BA.1
	本剤（起源株）群 10 µg (48 例)	本剤（起源株+ベータ 株）群 10 µg (46 例)	スパイクバックス (起源株) 群 50 µg (50 例)	本剤（オミクロン株 BA.1）群 10 µg (94 例)
ベースライン	48 例	46 例	50 例	94 例
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	340.3 [201.6, 574.4]	600.2 [317.7, 1134.0]	395.6 [238.9, 655.1]	537.0 [377.0, 764.9]
治験薬接種後 29 日目	48 例	46 例	50 例	94 例
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	7104.8 [5237.7, 9637.6]	5325.9 [3657.7, 7755.0]	4608.9 [3314.7, 6408.4]	3520.0 [2606.4, 4753.7]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}] ^{c)}	20.9 [12.4, 35.1]	8.9 [5.2, 15.1]	11.6 [7.6, 17.8]	6.6 [5.2, 8.3]
SRR [両側 95%CI ^{d)}] (%)	75.0 [60.4, 86.4]	52.2 [36.9, 67.1]	78.0 [64.0, 88.5]	66.0 [55.5, 75.4]
治験薬接種後 91 日目	48 例	45 例	49 例	90 例
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	5941.4 [4288.8, 8230.9]	3947.7 [2820.3, 5525.6]	3107.9 [2175.8, 4439.2]	2186.9 [1626.4, 2940.6]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}] ^{c)}	17.5 [9.9, 30.9]	7.1 [4.0, 12.6]	8.5 [5.0, 14.3]	4.2 [3.3, 5.3]
SRR [両側 95%CI ^{d)}] (%)	68.8 [53.7, 81.3]	51.1 [35.8, 66.3]	73.5 [58.9, 85.1]	45.6 [35.0, 56.4]
治験薬接種後 181 日目	47 例	45 例	46 例	88 例
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	3082.6 [2283.1, 4162.0]	2277.8 [1621.3, 3200.0]	1521.0 [1043.5, 2217.0]	1923.2 [1359.2, 2721.3]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}] ^{c)}	9.2 [5.0, 16.8]	3.6 [2.0, 6.4]	3.9 [2.4, 6.3]	3.5 [2.4, 5.1]
SRR [両側 95%CI ^{d)}] (%)	63.8 [48.5, 77.3]	42.2 [27.7, 57.8]	45.7 [30.9, 61.0]	35.2 [25.3, 46.1]
治験薬接種後 366 日目	46 例	42 例	42 例	55 例
GMT [両側 95%CI ^{a)}] ^{b)}	2503.4 [1897.2, 3303.4]	1395.1 [952.5, 2043.3]	1268.9 [861.7, 1868.5]	1982.0 [1373.8, 2859.4]
GMFR [両側 95%CI ^{a)}] ^{c)}	7.3 [4.2, 12.8]	2.2 [1.2, 4.3]	3.0 [1.7, 5.2]	3.8 [2.2, 6.6]
SRR [両側 95%CI ^{d)}] (%)	65.2 [49.8, 78.6]	33.3 [19.6, 49.5]	38.1 [23.6, 54.4]	47.3 [33.7, 61.2]

a) 抗体価の対数変換値又は対数変換値の前後差について t 分布を仮定して 95%CI を算出し、逆対数変換した。

b) 抗体価が定量下限未満の場合には 0.5×定量下限の値、定量上限超かつ実際の値が入り込めない場合には定量上限の値が用いられた。

c) ベースラインからの幾何平均増加倍率

d) Clopper-Pearson 法に基づき算出

本邦の定期接種において、65 歳以上の者及び COVID-19 の重症化リスクを有する 60 歳以上 64 歳未満の者⁷²⁾ に対して流行株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンが 1 年に 1 回接種されることを踏まえると、本剤接種から 1 年後においても一定の中和抗体価が認められたことには意義があると考えられる。なお、本剤の発症予防効果の持続期間に関するデータは得られていない。

⁷²⁾ 心臓や腎臓、呼吸器の機能に障害があり身の周りの生活を極度に制限される者又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害があり日常生活がほとんど不可能な者

機構は、以下のように考える。

本剤接種後から 1 年後においても一定の中和抗体価が認められたものの、COVID-19 の発症予防効果が得られる中和抗体価等の閾値は確立していないことを踏まえると、その臨床的意義は明確ではなく、今後、発症予防効果の持続期間に関する新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

① P301 試験（海外コホート）について

治験薬接種後 7 日目までの局所性特定有害事象（表 22）について、発現割合はスパイクバックス群（78.4%）と比較して本剤群（70.3%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。Grade 3 以上の発現割合はスパイクバックス群（2.1%）と本剤群（1.6%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。治験薬接種後 7 日目までの局所性特定有害事象の発現日の中央値はいずれの接種群でも 2.0 日、持続期間の中央値はスパイクバックス群で 3.0 日及び本剤群で 2.0 日であった。治験薬接種後 7 日目を超えて継続した局所性特定有害事象はスパイクバックス群（0.4%）と本剤群（0.5%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。

治験薬接種後 7 日目までの全身性特定有害事象（表 22）について、発現割合はスパイクバックス群（64.2%）と本剤群（64.4%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疲労及び頭痛であった。Grade 3 以上の発現割合は、スパイクバックス群（5.8%）と本剤群（7.1%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疲労であった。治験薬接種後 7 日目を超えて継続した全身性特定有害事象はスパイクバックス群（1.0%）と本剤群（1.0%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疲労であった。治験薬接種後 7 日目までの全身性特定有害事象の発現日の中央値はいずれの接種群でも 2.0 日、持続期間の中央値はいずれの接種群でも 2.0 日であった。

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応（表 23）について、発現割合はスパイクバックス群（11.9%及び 0.9%）と本剤群（12.3%及び 0.8%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は上気道感染であった。重度の有害事象及び副反応の発現割合はスパイクバックス群（0.3%及び 0.04%）と本剤群（0.2%及び 0.05%）で明確な差異は認められず、データカットオフ日までの有害事象及び副反応の発現割合はスパイクバックス群（35.8%及び 0.9%）と本剤群（36.8%及び 0.8%）で明確な差異は認められなかった。

治験薬接種日からデータ抽出日（2024 年 5 月 6 日）までの死亡はスパイクバックス群で 0.2%、本剤群で 0.12%に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。

治験薬接種日からデータカットオフ日までの重篤な有害事象及び副反応の発現割合はスパイクバックス群（2.6%及び 0.02%）と本剤群（2.7%及び 0.04%）で明確な差異は認められず、重篤な副反応としてスパイクバックス群で死亡 1 例、本剤群でアナフィラキシー及び急性無菌性関節炎/少関節炎各 1 例が認められた。

治験薬接種日からデータカットオフ日までの治験中止に至った有害事象（死亡を除く）はスパイクバックス群（0.02%）と本剤群（0.04%）で明確な差異は認められず、治験中止に至った副作用（死亡を除く）は認められなかった。

② P301 試験（日本コホート）について

治験薬接種後 7 日目までの局所性特定有害事象（表 26）について、発現割合はスパイクバックス群（95.1%）と比較して本剤群（86.3%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。Grade 3 以上の発現割合はスパイクバックス群（6.6%）と比較して本剤群（2.9%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。治験薬接種後 7 日目までの局所性特定有害事象の発現日の中央値はスパイクバックス群で 1.0 日及び本剤群で 2.0 日、持続期間の中央値はいずれの接種群でも 3.0 日であった。治験薬接種後 7 日目を超えて継続した局所性特定有害事象はスパイクバックス群（3.2%）と比較して本剤群（2.0%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疼痛であった。本剤群における局所性特定有害事象の発現割合は、P301 試験（海外コホート）と比較して P301 試験（日本コホート）で高い傾向が認められ、当該傾向が認められた要因は明確になっていないものの、P301 試験（日本コホート）においても大部分は Grade 2 以下であったことを踏まえると、外国人と比較して日本人で特段の懸念は認められていないと考える。

治験薬接種後 7 日目までの全身性特定有害事象（表 26）について、発現割合はスパイクバックス群（76.9%）と比較して本剤群（59.8%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疲労及び頭痛であった。Grade 3 以上の発現割合はスパイクバックス群（8.7%）と比較して本剤群（5.2%）で低い傾向が認められ、いずれの群でも主な事象は疲労及び頭痛であった。治験薬接種後 7 日目までの全身性特定有害事象の発現日の中央値はいずれの接種群でも 2.0 日、持続期間の中央値はいずれの接種群でも 2.0 日であった。治験薬接種後 7 日目を超えて継続した全身性特定有害事象はスパイクバックス群（2.9%）と本剤群（2.6%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は疲労であった。本剤群における全身性特定有害事象の発現割合は P301 試験（海外コホート）と P301 試験（日本コホート）で明確な差異は認められなかった。

治験薬接種後 28 日目までの非特定有害事象及び副反応（7.3.2 項参照）について、発現割合はスパイクバックス群（6.9%及び 0.6%）と本剤群（7.0%及び 0.9%）で明確な差異は認められず、いずれの群でも主な事象は上咽頭炎であった。重度の有害事象は認められなかった。データカットオフ日までの有害事象及び副反応の発現割合は、スパイクバックス群（7.8%及び 0.6%）と本剤群（9.0%及び 0.9%）で明確な差異は認められなかった。本剤群における非特定有害事象の発現割合は P301 試験（海外コホート）と比較して P301 試験（日本コホート）で低い傾向が認められ、非特定副反応の発現割合には明確な差異は認められなかった。

治験薬接種日からデータ抽出日（2024 年 7 月 2 日）までの死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、スパイクバックスと比較して本剤で新たな安全性の懸念は認められていないことを踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える。なお、P301 試験（海外コホート）及び P301 試験（日本コホート）において、スパイクバックス群と比較して本剤群で局所性特定有害事象の発現割合が低い傾向が認められた理由として、接種液量が対照薬（0.5 mL）と比較して本剤（0.2 mL）で少なかったことが影響した可能性が考えられる。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.3.2 注目すべき有害事象について

本項では、注目すべき有害事象として、本邦において既承認の SARS-CoV-2 ワクチンにおいて重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされている「ショック、アナフィラキシー」、「心筋炎、心膜炎」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」について記載する。

申請者は、本剤による「ショック、アナフィラキシー」、「心筋炎、心膜炎」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」について、以下のように説明している。

① ショック、アナフィラキシー

「ショック、アナフィラキシー」として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」を用いた抽出条件⁷³⁾に該当する症例を集計した。臨床試験における発現状況は以下のとおりであった。

- P301 試験（海外コホート）ではデータカットオフ日（2024年2月23日）までに、本剤群で1例（アナフィラキシー反応）、スパイクバック群で2例（咳嗽/皮疹及びアナフィラキシー反応各1例）認められた。本剤群の当該1例は、本剤接種から18時間後に前胸部痛及び悪心が発現し、その後に下痢が発現した。前胸部痛及び悪心は数時間以内に回復し、下痢は2日後に回復した。治験責任医師により遅発性アナフィラキシーの可能性があると判断され、重篤な副反応とされた。
- P201 試験のパート A では、本剤 2.5 µg 群で1例（循環虚脱）認められた。当該1例は、本剤接種後265日目（一過性脳虚血発作の発現から5日後）に発現し、翌日に回復した。重篤な有害事象とされたものの、本剤との因果関係は否定された。
- P301 試験（日本コホート）のデータカットオフ日（2024年5月2日）時点、P201 試験のパート B 及び P101 試験では、該当する事象は認められなかった。

本剤の臨床試験における発現状況からは、本剤接種と「ショック、アナフィラキシー」との関連は明確ではないものの、一般的にワクチンには「ショック、アナフィラキシー」が発現するリスクがあり、発現した場合には生命を脅かす可能性があることから、添付文書において注意喚起する。一方で、「ショック、アナフィラキシー」はワクチンにおける一般的なリスクであり、発現した場合には医療現場で適切に対応可能であることを踏まえ、本剤の特定されたリスクではあるものの重要なリスクではないと考える。

② 心筋炎、心膜炎

「心筋炎、心膜炎」として、MedDRA SMQ の「心筋症」（広域及び狭域）及び MedDRA SMQ の「非感染性心筋炎/心膜炎」（狭域）に該当する症例及び MedDRA PT を用いて申請者が作成した抽出条件⁷⁴⁾に該当する症例を集計した。臨床試験における発現状況は以下のとおりであった。

⁷³⁾ MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」（広域）に該当し、かつ以下のいずれかに該当するとされた。

- カテゴリー A（MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」（狭域）に含まれる MedDRA PT）
- カテゴリー B（上気道又は呼吸器系に関する MedDRA PT）の事象と カテゴリー C（血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症又は潮紅に関する MedDRA PT）の事象の2つが治験薬接種後24時間以内に発現
- カテゴリー D（心血管系又は低血圧に関する MedDRA PT）の事象と カテゴリー B 又は C の事象の2つが治験薬接種後24時間以内に発現

⁷⁴⁾ 事前に規定した治験薬接種後の期間（P301 試験（海外コホート）、P301 試験（日本コホート）及び P101 試験は14日間、P201 試験は28日間）において CDC による急性心筋炎及び急性心膜炎の定義（Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 977-82）に該当した症例を特定することを目的として申請者が作成した「心筋炎」、「心膜炎」及び「心筋心膜炎」に関するアルゴリズム

- P301 試験（海外コホート）ではデータカットオフ日（2024年2月23日）までに、MedDRA SMQの「心筋症」（広域及び狭域）及び「非感染性心筋炎／心膜炎」（狭域）に該当する症例は、本剤群では認められず、スパイクバックス群で1例（心膜炎）⁷⁵⁾認められた。MedDRA PTを用いて申請者が作成した抽出条件に該当する症例は、心筋炎が本剤群で11例及びスパイクバックス群で11例、心膜炎が本剤群で2例及びスパイクバックス群で5例に認められ、心筋心膜炎は認められなかった。本剤群で心筋炎として抽出された11例のうち3例（動悸、失神及び胸痛各1例）及び心膜炎として抽出された2例のうち1例（胸痛）は本剤との因果関係が否定されなかったものの、申請者による医学的レビューにおいて当該14例は臨床経過や既往歴を踏まえると心筋炎又は心膜炎を示唆する症例ではないと判断された⁷⁶⁾。
- P301 試験（日本コホート）のデータカットオフ日（2024年5月2日）時点、P201 試験及びP101 試験では、該当する事象は認められなかった。

本剤の臨床試験における発現状況からは、本剤接種と「心筋炎、心膜炎」との関連は明確ではないものの、本剤と同様に SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンであるスパイクバックス等で発現が認められており、発現した場合には生命を脅かす可能性があることから、添付文書において注意喚起する。また、「心筋炎、心膜炎」は本剤の重要な潜在的リスクと考えるものの、本剤に含まれる mRNA は心筋炎や心膜炎の原因である可能性が報告されている S1 タンパク質をコードしていないことを踏まえると、当該事象の発現リスクはスパイクバックスより低いと考える。

③ ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強

「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」として、MedDRA LLTの「ワクチン関連疾患増強」の上位語であるPTの「抗体依存性増強」若しくはMedDRA LLTの「ワクチン関連呼吸器疾患増強」の上位語であるPTの「呼吸器疾患増強」に該当する症例を集計した。また、P301 試験（海外コホート）において、重症 COVID-19⁷⁷⁾の発現状況の経時的な観察に基づく検討を実施した。

P301 試験（海外コホート）のデータカットオフ日（2024年2月23日）時点、P301 試験（日本コホート）のデータカットオフ日（2024年5月2日）時点、P201 試験及びP101 試験では、該当する事象は認められなかった。また、P301 試験（海外コホート）データカットオフ日（2024年2月23日）までに、重症 COVID-19 に該当する症例は、本剤群で21例、スパイクバックス群で34例であり、スパイクバックス群と比較して本剤群で高い傾向は認められておらず、いずれの接種群においてもワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強を示唆する症例は認められなかった。

SARS-CoV ワクチン等の非臨床研究（Vaccine 2021; 39: 3053-66、Front Immunol 2022; 13: 882972 等）においてワクチン接種に伴う疾患増強が示唆されており、ワクチンの接種後に中和活性の低い抗体が誘導されること又は Th2 優勢の細胞性免疫応答により発現する可能性が報告されている（Front Immunol 2022;

⁷⁵⁾ 心臓イベント判定委員会により心膜炎ではないと判断され、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

⁷⁶⁾ スパイクバックス群で認められた症例も同様に、心筋炎又は心膜炎を示唆する症例ではないと判断された。

⁷⁷⁾ 鼻咽頭スワブ検体による RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性、かつ当該陽性判定後 30 日以内に以下のいずれかが認められた場合と定義された。

- 安静時に重篤な全身性疾患を示唆する臨床所見（呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、又は海面レベルの室内気で SpO₂ 93% 以下）
- 呼吸不全・急性呼吸窮迫症候群（高流量酸素療法、非侵襲的換気、侵襲的人工呼吸管理若しくは体外式膜型人工肺（ECMO）を要するもの）又はショックの所見（収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満若しくは昇圧薬を要するもの）
- 急性の重篤な腎機能障害、肝機能障害又は神経学的機能障害
- 集中治療室（ICU）への入室又は死亡

13: 882972、J Virol 2011; 85: 12201-15、J Vet Méd Sci 2008; 70: 1315 等) ものの、非臨床試験の結果からは本剤接種により ERD が発現する可能性は低いと考えること (3.R.1 項参照)、及び本剤を含む mRNA ワクチンの臨床試験及び製造販売後においてワクチン接種による疾患増強の発現を裏付けるデータは得られていないことから、添付文書において注意喚起する必要はなく、本剤の重要なリスクでもないと考ええる。

④ ギラン・バレー症候群

「ギラン・バレー症候群」として、MedDRA PT の「ギラン・バレー症候群」に該当する症例を集計した。臨床試験における発現状況は以下のとおりであった。

- P301 試験 (海外コホート) ではデータカットオフ日 (2024 年 2 月 23 日) までに、本剤群で 2 例 (いずれもギラン・バレー症候群) 認められ、スパイクバック群では認められなかった。本剤群の当該 2 例は重篤な有害事象とされたものの、本剤接種から 164 日又は 269 日後に発現しており、本剤接種後に本剤以外の SARS-CoV-2 ワクチン等の接種や COVID-19 への感染が認められたこと等から、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。
- P301 試験 (日本コホート) のデータカットオフ日 (2024 年 5 月 2 日) 時点、P201 試験及び P101 試験では、該当する事象は認められなかった。

本剤を含む mRNA ワクチンの臨床試験及び製造販売後において、mRNA ワクチン接種によるギラン・バレー症候群の発現を裏付けるデータは得られていないことから、添付文書において注意喚起する必要はなく、本剤の重要なリスクでもないと考ええる。

機構は、以下のように考える。

「ショック、アナフィラキシー」について、添付文書において注意喚起する旨の申請者の説明を受入れ可能と考える。一方で、ワクチン接種による一般的なリスクとして特定されていること、発現した場合には生命を脅かす可能性があること等を踏まえると、本剤の重要な特定されたリスクと考えることが妥当と判断した。

「心筋炎、心膜炎」について、添付文書において注意喚起する旨及び本剤の重要な潜在的リスクと考える旨の申請者の説明を受入れ可能と判断した。一方で、発現リスクがスパイクバックと比較して本剤で低い旨の申請者の説明については、臨床試験において本剤が接種された例数やスパイクバックにおける当該事象の発現頻度を考慮すると、現時点で結論付けることは困難と判断した。

「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」について、現時点で添付文書において注意喚起する必要はない旨の申請者の説明を受入れ可能と考える。一方で、本剤接種による発現リスクを現時点で否定することも困難であること、発現した場合には重篤な転帰に至る可能性があること等を踏まえ、本邦において既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に本剤においても重要な潜在的リスクと考えることが妥当と判断した。

「ギラン・バレー症候群」について、本邦において既承認の SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンでは当該ワクチン接種後の副反応疑い報告に基づき、当該報告がある旨及び被接種者等への説明について添付文書に記載し、重要な潜在的リスクとされていること等を踏まえると、本剤においても同様の内容を添付文書に記載し、重要な潜在的リスクと考えることが妥当と判断した。

7.R.3.3 妊婦及び授乳婦への接種について

申請者は、本剤の妊婦及び授乳婦への接種について、以下のように説明している。

各臨床試験における妊婦への接種状況は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において、授乳婦への接種に関する情報は収集されなかった。

- P301 試験（海外コホート）の本剤群では、データカットオフ日（2024年2月23日）までに妊娠が3例で認められたものの、いずれも合併症を伴わず正常産分娩に至った。
- P301 試験（日本コホート）では、データカットオフ日（2024年5月2日）までに妊娠は認められなかった。
- P201 試験のパート A では、試験終了までに妊娠は認められなかった。P201 試験のパート B では、試験終了までに妊娠が本剤 10 µg 群の 2 例で認められた。1 例は合併症を伴わず正常産分娩に至ったものの、出生児の身長及び体重は在胎期間に対してやや小さかった。もう 1 例は妊娠の転帰が未報告であった。
- P101 試験では、試験終了までに妊娠は認められなかった。

妊婦に対して本剤を接種した際の安全性情報は限られているものの、生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていないこと（5.5 項参照）等を踏まえ、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する旨を添付文書において注意喚起する。また、授乳婦に対して本剤を接種した際の安全性情報は得られておらず、本剤及び本剤に対する抗体の授乳による移行については不明であることから、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書において注意喚起する。

本剤の妊婦及び授乳婦への接種については、本剤の重要な不足情報であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場への情報提供等の適切な対応を行う。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

COVID-19 について、現在も感染性や伝播性等が変化した SARS-CoV-2 変異株が出現し、断続的に流行を繰り返している状況を踏まえ、本邦において製造販売しているスパイクバックスが有する心筋炎・心膜炎の発現リスクの低減等を期待し、本剤を開発した（1 項参照）。

以下の点を踏まえ、本剤は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらない 12 歳以上の者に対して、スパイクバックスと同様に SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的としたワクチンの選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 12 歳以上の者を対象とした P301 試験（海外コホート）及び P301 試験（日本コホート）において、スパイクバックスに対する本剤の非劣性が検証され、安全性は許容可能であったこと（7.R.2.1 項及び 7.R.3 項参照）。
- P301 試験（海外コホート）及び P301 試験（日本コホート）では SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある 12 歳以上の者が対象とされたものの、現時点では 12 歳以上のほとんどの者が SARS-CoV-2 に対する抗体を保有している旨が報告されている（Lancet Reg Health Eur 2023; 24: 100547 等）こと。

- 本邦において、SARS-CoV-2 ワクチンの定期接種の対象は 65 歳以上の者及び COVID-19 の重症化リスクを有する 60 歳以上 65 歳未満の者⁷²⁾とされているものの、60 歳以上 65 歳未満の当該リスクを有さない者及び 60 歳未満の者に対しても日本感染症学会⁷⁸⁾ や日本小児科学会⁷⁹⁾ により接種が推奨されていること。

なお、本剤が 12 歳以上の者を対象として製造販売承認された場合には、「スパイクバックス筋注シリンジ 12 歳以上用」の販売を終了し、本剤と「スパイクバックス筋注シリンジ 6 カ月～11 歳用」を販売する予定である。また、今後、生後 6 カ月以上 12 歳未満の者を対象に、本剤の至適用量を検討することを目的とした臨床試験を実施予定である。

機構は、心筋炎や心膜炎の発現リスクがスパイクバックスと比較して本剤で低いかなにかについては現時点で結論付けることは困難と考えるものの（7.R.3.2 項参照）、本剤は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらない 12 歳以上の者に対して、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的としたワクチンの選択肢の一つとして位置付けられる旨の申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（P301 試験（日本コホート））及び海外第Ⅲ相試験（P301 試験（海外コホート））において本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であったこと（7.R.2.1 項及び 7.R.3 項）を踏まえ、本剤の効能・効果を「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定した。なお、効能・効果に関連する注意の設定は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の効能・効果について、申請者の説明を受入れ可能と判断した。ただし、臨床試験において、本剤接種から 1 年後においても一定の中和抗体価が認められた（7.R.2.2 項参照）ものの、COVID-19 の発症予防効果が得られる中和抗体価等の閾値は確立していないことを踏まえると、本邦において既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、本剤の予防効果の持続期間は確立していない旨を効能・効果に関連する注意として設定することが妥当と判断した。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

以下の点を踏まえ、P301 試験（海外コホート）及び P301 試験（日本コホート）では、本剤 10 µg を 1 回筋肉内接種した。

- P101 試験の本剤 10 µg+10 µg 群、30 µg+30 µg 群及び 100 µg+100 µg 群のうち、10 µg+10 µg 群において以下の有害事象の発現割合が最も低かったこと。
 - 1 回目接種後 7 日目までに認められた特定有害事象（10 µg+10 µg 群：57.1%、30 µg+30 µg 群：81.8%、100 µg+100 µg 群：90.5%）

⁷⁸⁾ COVID-19 ワクチンに関する提言（第 11 版）（一般社団法人日本感染症学会ワクチン委員会・COVID-19 ワクチンタスクフォース）

⁷⁹⁾ 2025/26 シーズンの小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会）

- 1 回目又は 2 回目接種後 7 日目までに認められた Grade 3 以上の特定有害事象 (10 µg+10 µg 群 : 14.3%、30 µg+30 µg 群 : 45.5%、100 µg+100 µg 群 : 57.1%)
- 2 回目接種後 7 日目までに認められた Grade 3 以上の特定有害事象 (10 µg+10 µg 群 : 15.8%、30 µg+30 µg 群 : 45.0%、100 µg+100 µg 群 : 47.6%)
- 1 回目又は 2 回目接種後 7 日目までに認められた局所性特定有害事象 (10 µg+10 µg 群 : 71.4%、30 µg+30 µg 群 : 77.3%、100 µg+100 µg 群 : 90.5%)
- P201 試験のパート A 及び B において検討された本剤のいずれの用量 (2.5、5 及び 10 µg) でも安全性は許容可能であったものの、中和抗体価は 10 µg で最も高かったこと (7.2.1 項参照)。

また、以下の点を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を表 38 のように設定した。

- ①P301 試験 (日本コホート) 及び P301 試験 (海外コホート) において本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であったこと (7.R.2.1 項及び 7.R.3 項参照) から、当該試験における本剤の用法・用量、接種対象者及び接種時期、並びに②本剤の接種対象者は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらない 12 歳以上の者であること (7.R.4 項参照) を踏まえ、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和 6 年 3 月 6 日付け医薬薬審発 0306 第 4 号・医薬安発 0306 第 1 号) に基づく用法・用量並びに接種対象者及び接種時期に関する用法・用量に関連する注意を設定した。
- 本剤の臨床試験において、本剤と他のワクチンとの同時接種に関する情報は得られていないものの、「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」(令和 2 年 2 月 28 日付け薬生安発 0228 第 5 号) 等を踏まえ、他のワクチンとの同時接種に関する用法・用量に関連する注意を設定した。
- SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する初回免疫として本剤を一定の間隔で 2 回接種した臨床試験成績は限られていることから、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和 6 年 3 月 6 日付け医薬薬審発 0306 第 4 号・医薬安発 0306 第 1 号) において例示されている SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者には一定の間隔で 2 回目接種を行うことができる旨の注意喚起は行わない。

表 38 用法・用量及び用法・用量に関連する注意

用法・用量	用法・用量に関連する注意
1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。	<接種対象者> 12 歳以上の者 <接種時期> 通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる。 <同時接種> 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。

機構は、以下のように判断した。

- 本剤の用法・用量、接種対象者及び他のワクチンとの同時接種に関する申請者の説明を受入れ可能である。
- 本剤の接種時期について、SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には前回の接種から少なくとも 3 カ月経過した後に本剤を接種することができる旨の申請者の説明を受入れ可能である。しかしながら、本剤の接種対象者は SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらない 12 歳以上の者であること (7.R.4 項参照) を踏まえると、申請者が設定した「通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種

から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる。」との用法・用量に関連する注意は「SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には、前回の接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる。」に整備することが妥当である。

- SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者には一定の間隔で 2 回目接種を行うことができる旨の注意喚起は行わない旨の申請者の説明を受入れ可能である。しかしながら、本剤の接種対象者が SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無によらない 12 歳以上の者であることは、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の安全性プロファイルはスパイクボックスと同様であった(7.R.3.1 参照)ものの、スパイクボックスの安全性検討事項⁸⁰⁾のうち、「ショック、アナフィラキシー」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」は本剤の重要なリスクではないと考えること(7.R.3.2 項参照)から、本剤の安全性検討事項は「心筋炎、心膜炎」並びに「妊婦及び授乳婦への接種における安全性」であると考えられる。

「心筋炎、心膜炎」について、本剤の臨床試験では発現しておらず、スパイクボックスの臨床試験及び製造販売後における発現も限られていること、並びに「妊婦及び授乳婦への接種における安全性」について、製造販売後において本剤が接種される妊婦及び授乳婦は限られると想定されることを踏まえると、「心筋炎、心膜炎」並びに「妊婦及び授乳婦への接種における安全性」に関する検討を目的とした追加の医薬品安全性監視活動(製造販売後調査等)の実施は困難であることから、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集する。なお、通常の医薬品安全性監視活動において新たな懸念が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の可否を速やかに検討する。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性プロファイルはスパイクボックスと同様であると判断したこと(7.R.3.1 項参照)、並びに「ショック、アナフィラキシー」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」は本剤の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと判断したこと(7.R.3.2 項参照)から、本剤の安全性検討事項として、申請者が設定した「心筋炎、心膜炎」及び「妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性」に加え、スパイクボックスと同様に「ショック、アナフィラキシー」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」も設定することが妥当と判断した。

また、以下の点を踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動において本剤の安全性情報を収集し、新たな懸念が認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の可否を速やかに検討する旨の申請者の説明を受入れ可能と判断した。

- 本剤の臨床試験における発現状況等を踏まえると「心筋炎、心膜炎」並びに「妊婦及び授乳婦への接種における安全性」に関する検討を目的とした追加の医薬品安全性監視活動の実施は困難である旨の申請者の説明は理解可能であり、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」及び「ギラン・バレー症候群」についても同様に、本剤の臨床試験における発現状況等を踏まえる

⁸⁰⁾ 「ショック、アナフィラキシー」、「心筋炎、心膜炎」、「ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強」、「ギラン・バレー症候群」並びに「妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性」(スパイクボックスに係る RMP (令和 7 年 12 月 1 日付け))

と当該事象に関する検討を目的とした追加の医薬品安全性監視活動の実施は困難と考えること。また、「ショック、アナフィラキシー」は本剤の特定されたリスクであり、本邦において既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと比較して本剤で特段の懸念がある状況でもないことを踏まえると、当該事象に関する検討を目的とした追加の医薬品安全性監視活動を現時点で実施する必要はないと考えること。

- 本剤と同様に SARS-CoV-2 のタンパク質をコードする mRNA が LNP に封入されたワクチンであり、本剤の mRNA がコードする RBD 及び NTD を含む S タンパク質全長をコードする mRNA を用いたスパイクバックスについて、製造販売後調査⁸¹⁾等が実施済みであり、安全性に関する懸念は認められていないこと。

7.R.8 本剤の抗原株の変更による影響について

申請者は、本剤の抗原株の変更による影響について、以下のように説明している。

本剤について、原薬及び製剤が同一の製法で製造され抗原株が異なる製剤間で品質特性は同等/同質であり(2.R.3 項参照)、また、臨床試験において、原薬及び製剤の品質特性が同等/同質で抗原株が異なる各製剤を用いた臨床試験(P301 試験(海外コホート)及び P301 試験(日本コホート))において、当該製剤間で安全性に明確な差異は認められず、いずれの製剤も免疫原性を有することが示された(7.3.1 項及び 7.3.2 項参照)。

以上より、本剤の品質及び安全性は抗原株の変更による影響を受けない蓋然性が高く、抗原株を変更したワクチンの免疫原性が非臨床試験により予見できるワクチンと考えられる。したがって、本剤の抗原株の変更に係る次回以降の製造販売後承認事項一部変更承認申請において、「新型コロナウイルスワクチンの株の変更に関する取扱い等について(通知)」(令和 6 年 5 月 23 日付け医薬薬審発 0523 第 1 号、医薬監麻発 0523 第 3 号)に規定された条件を満たす場合には、迅速な審査の対象になると考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

⁸¹⁾ ①8,666 例を対象に初回免疫の接種完了 28 日後から 11 カ月間の重篤な有害事象及び長期的な安全性について検討することを目的とした一般使用成績調査、②COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する 13,309 例を対象に初回免疫後の「ショック、アナフィラキシー」について検討することを目的とした製造販売後データベース調査、③COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する 8,844 例を対象に初回免疫後の急性期の特定有害事象について検討することを目的とした製造販売後データベース調査、④COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する 13,680 例を対象に初回免疫後の非急性期の入院事象について検討することを目的とした製造販売後データベース調査

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本邦において既承認のスパイクバックスは SARS-CoV-2 の S タンパク質全長をコードする mRNA を LNP に封入したワクチンである一方、本品目は SARS-CoV-2 の S タンパク質の S-1 ドメインのうち SARS-CoV-2 に対する免疫応答に関与することが報告されている RBD 及び NTD をコードする mRNA を LNP に封入したワクチンであり、12 歳以上の者に対する SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的としたワクチンの選択肢の一つとして医療現場に提供する臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 10 日

申請品目

[販 売 名] エムネクスパイク筋注シリンジ 12 歳以上用
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の発症予防効果の持続期間及び心筋炎・心膜炎の発現リスクについて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記の内容に対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には前回の接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる旨の注意喚起が設定される一方、当該接種歴のない者に関して例えば一定の間隔で 2 回目接種を行うことができる等の注意喚起は設定されないことにより、当該接種歴のない者に対する接種方法が理解しにくい。そのため、添付文書において当該接種歴のない者に対する接種方法について言及することも一案と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量に関連する注意を以下のように設定し、また、資材等も用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は了解した。

[用法・用量に関連する注意]

<接種対象者>

12歳以上の者

<接種回数>

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴に関わらず、通常、1回接種する。

<接種時期>

SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のある者には、前回の接種から少なくとも3カ月経過した後に接種することができる。

<同時接種>

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。

(審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」における機構の判断から下線部追記)

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表39に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表40に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表39 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心筋炎、心膜炎 ・ ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強 ・ ギラン・バレー症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦及び授乳婦への接種における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表40 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材の作成及び提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

[用法・用量]

1回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
AUC _{last}	Area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed	投与開始から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect curve	効果-曲線下面積
CDC	Centers for disease control and prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CV	Coefficient of Variation	変動係数
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
E _{max}	Maximum observed effect	最大効果
ERD	Enhanced respiratory disease	呼吸器疾患増強
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLSM	Geometric least squares mean	幾何最小二乗平均値
GMR	Ratio of geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HATM	Hemagglutinin transmembrane domain	ヘマグルチニン膜貫通ドメイン
HR	Hazard ratio	ハザード比
IVRPE	In vitro relative protein expression	in vitro 相対タンパク質発現
IVT	In vitro transcription	in vitro 転写
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NPI	Nascent peptide imaging	新生ペプチドイメージング
NTD	N-terminal domain	N 末端ドメイン
PEG2000-DMG	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000	1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メトキシポリエチレングリコール-2000
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成単位
PT	Preferred term	基本語
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
rVE	Relative vaccine efficacy	相対的ワクチン有効性
S1	—	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	Sprague dawley	—
SMQ	Standardised MedDAR queries	MedDRA 標準検索式
SRR	Seroresponse rate	免疫応答率
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
SM-102	Heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoate	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル) アミノ) オクタン酸エステル
S-2P	Spike protein with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain	Heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するスパイクタンパク質

T _{max}	Time after dosing at which the maximum concentration was observed	最高血中濃度到達時間
T _{1/2}	Half-life	半減期
WHO	World health organization	世界保健機関
起原株	—	Wuhan-Hu-1 株 (D614G)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
P101 試験	—	mRNA-1283-P101 試験
P201 試験	—	mRNA-1283-P201 試験
P301 試験	—	mRNA-1283-P301 試験
スパイクバックス	—	スパイクバックス筋注シリンジ
本剤	—	エムネクススパイク筋注シリンジ 12 歳以上用